FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1974 · N* 39

CALCITONINE ET CONSOLIDATION OSSEUSE

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 28 juin 1974

pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MEDECINE

par

Jean-Claude MORETTON

Ancien Interne des Hôpitaux

né le 8 octobre 1941

à La Tour du Pin - 38

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1974 - N* 39

CALCITONINE ET CONSOLIDATION OSSEUSE

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 28 juin 1974

pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MEDECINE

par

Jean-Claude MORETTON

Ancien Interne des Hôpitaux

né le 8 octobre 1941

à La Tour du Pin - 38

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE
DE DIJON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen	:	M.J.B BOUHEY
Assesseur	:	M.A. MARIN
Assesseur	:	M.R. PUTELAT
Assesseur	:	M.J.P. DIDIER
Assesseur	:	M.J. GUERRIN

Professeur Honoraire : M.J. GUYOT
Professeur Honoraire : M.F. BARON

PROFESSEURS TITULAIRES

Anatomie et organogénèse	:	P. BARRY
Anatomie pathologie et carcinologie	:	F. CABANNE
Biochimie	:	P. PADIEU
Clinique chirurgicale	:	H. VIARD
Clinique médicale	:	P. CORTET
Clinique obstétricale	:	J. JAHIER
Clinique médicale infantile	:	M. ALISON
Clinique neuropsychiatrique	:	J. BALLIVET
Histologie,Embryologie cytogénétique	:	G. RUCART
Médecine légale et toxicologie	:	A. MARIN
Pathologie chirurgicale	:	C. FERRY
Pathologie médicale	:	R. PUTELAT
Physiologie	:	J. KLEPPING
Biophysique	:	P. GAILLIARD
Sémiologie médicale	:	J.B. BOUHEY

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	: R. MICHIELS
Biochimie	: J. DEDREUX
Hépatologie, Gastro-entérologie	: Cl. KLEPPING
Médecine préventive et Santé publique, Hygiène	: M. CARON
Maladies infectieuses	: F. DESTAING
Parasitologie	: Mme Y. ROUGET

PROFESSEUR CHARGE DE COURS A TITRE PERMANENT

Bactériologie, Virologie	: P. PICHAT

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et organogénèse	: J.M. AUTISSIER
Anesthésiologie	: B. CAILLARD
Carcinologie	: J. GUERRIN
Chirurgie générale	: P. AUPECLE
	S. BRIET
Gynécologie et obstétrique	: J. SALASC
Hématologie et maladies du sang	: A. DUZER
Médecine et chirurgie expérimentale et comparées, Immunologie	: F. MARTIN
Médecine interne	: M. GAUDET
	P. LOUIS
	G. RIFLE
Néphrologie	: N...
Neurochirurgie	: A. THIERRY
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstruction	: N...
Pédiatrie et Génétique médicale	: J.L NIVELON
Pharmacologie	: A. ESCOUSSE

Physilogie	: J.P. DIDIER
Pneumologie, Phtisiologie	: L. JEANNIN
Radiologie, radiodiagnostic	: J.P. MABILLE
	M. WEILLER
Radiologie, radiothérapie	: J.Cl. HORIOT

PROFESSEUR ASSOCIE

Biochimie	: W. MOMMAERTZ

AGREGES LIBRES

Dermatologie, Vénérologie	: J.L CHAPUIS
Ophtalmologie	: P.G. MOREAU
Urologie	: R. GAYET

La Faculté de Médecine de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être consirérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

JURY DE LA THESE

- Président : M. le Professeur H. VIARD
- Membres :MM. le Professeur C. FERRY
  le Professeur R. MICHIELS
  le Professeur Agrégé R. GAYET
  le Professeur Agrégé G.CL. LECLERC

A ma Femme
avec toute mon affection

A Noël et Nathalie

A mes Parents
Leur exemple me guidera. Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon admiration.

A mes Frères

A mes Beaux-Parents

A mes Beaux-Frères et Belles-Soeurs

A toute ma famille.

A tous mes Amis.

A notre Président de thèse,

Monsieur le Professeur H. VIARD

Au cours de l'année passée dans son service nous avons pu admirer ses qualités de "Patron" qui a su créer une école de pensée et de travail, de chirurgien maitrisant la technique opératoire, d'homme sachant écouter et se faire écouter.

Il nous a encouragé tout au long de notre internat dans la voie que nous avions choisie, nous l'en remercions très vivement et sommes heureux de pouvoir lui témoigner notre gratitude et notre profonde reconnaissance.

A nos Juges.

Monsieur le Professeur C. FERRY

Nous avons appris à son contact à raisonner simplement, à agir efficacement, à considérer avant tout geste thérapeutique le bienfait qu'en retireraient les malades.

Nous avons admiré son ouverture d'esprit et l'aisance avec laquelle il pratique la chirurgie réglée.

Nous le remercions très vivement de tout cela ainsi que d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous sommes heureux de pouvoir lui témoigner notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur R. MICHIELS

Il nous a largement ouvert son laboratoire et permis par la même de réaliser ce travail.

Malgré ses nombreuses tâches il a bien voulu faire partie de notre jury.

Nous l'en remercions très vivement et le prions de trouver ici le témoignage de notre sincère gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé R. GAYET

Nous gardons un excellent souvenir du semestre passé auprès de lui. La chaleur de son accueil, l'affection qu'il porte à ses malades et à ses élèves donnent à son service ce caractère familial si attachant.

Rompu aux techniques urologiques nous avons admiré son enthousiasme journalier qu'il sait faire partager à ceux qu'il enseigne.

Qu'il soit assuré de notre respectueux attachement.

Monsieur le Professeur Agrégé G.Cl. LECLERC

Nous sommes fiers d'avoir été son élève pendant un an. Nous avons trouvé chez lui l'alliance de l'expérience apportée par une carrière consacrée à l'orthopédie et le goût de techniques nouvelles lorsqu'elles ont été raisonnablement analysées et éprouvées.

Nous avons été emerveillés par sa jeunesse de caractère.

Il nous a inspiré ce travail, nous l'en remercions très vivement et sommes heureux de pouvoir lui renouveler notre gratitude et notre affectueux attachement.

A Monsieur le Professeur Agrégé J.P MABILLE
et au personnel du service de Radiologie de l'Hôpital du Bocage.

Nous les remercions très sincèrement pour leurs contributions à la partie radiologique de ce travail.

Au Docteur E. JUSTRABO

Qui a bien voulu réaliser l'étude histologique de nos cals osseux. Sans elle, ce travail n'aurait pu avoir lieu.

A tous ceux qui nous ont aidé dans la réalisation de ce travail.

- Docteurs A. BLETTERIE
M. PERRIN
M. ROYERE

A nos Maitres dans les Hôpitaux

Externat des Hôpitaux de Lyon.

Monsieur le Professeur Agrégé	A. MICHEL
Monsieur le Professeur	J. LECUIRE
Monsieur le Docteur	C. OLLAGNIER Médecin des Hôpitaux
Monsieur le Professeur	P. MALLET-GUY
Monsieur le Professeur	M. PLAUCHU
Monsieur le Professeur	P. PAUPERT-RAVAULT in mémoriam

Internat des Hôpitaux de Dijon.

Monsieur le Professeur	F. BARON
Monsieur le Professeur	J. JAHIER
Monsieur le Professeur	H. VIARD
Monsieur le Professeur Agrégé	S. BRIET
Monsieur le Professeur Agrégé	G. Cl. LECLERC
Monsieur le Professeur Agrégé	A. GAYET
Monsieur le Professeur	C. FERRY
Monsieur le Docteur	G. PIGANIOL chirurgien des Hôpitaux

A nos Maitres du Laboratoire d'Anatomie

Monsieur le Professeur P. BARRY

Monsieur le Professeur Agrégé J.M AUTISSIER

en respectueux hommage.

A Monsieur le Professeur L. NICOD

Chef de service de l'Hôpital Orthopédique de la Suisse Romande.

Nous lui devons beaucoup. Il nous a accueilli avec chaleur et fait largement bénéficier de son enseignement.

Nous avons pu apprécier au cours de l'année passée dans son service l'étendue de son expérience, son goût pour la rigueur et son honnêteté dans l'appréciation des résultats.

Nous sommes heureux de pouvoir lui témoigner notre profonde gratitude.

A nos conférenciers d'Externat et d'Internat.

INTRODUCTION

En moins de 10 ans, la Thyrocalcitonine localisée par Copp dans le système thyro-parathyroïdien devait être isolée, synthétisée et trouvait de nombreuses applications thérapeutiques.
Devenue "Principal Subject" à l'Index Médicus, elle apparaissait bientôt comme le remède révolutionnaire de l'ostéoporose, succédant ainsi à l'enthousiasme thérapeutique manifesté quelques années plus tôt pour des traitements hormonaux ou calciques.
Secondairement, elle devait être prescrite dans certaines formes de Paget, tandis que d'autres auteurs lui attribuaient plus récemment un rôle ostéogénique.

Après l'enthousiasme, le temps du doute apparaissait notamment dans les pays anglo-Saxons et ses plus ardents supporters d'hier émettaient bientôt quelques réserves quant à son action sur l'ostéoporose.
La lumière n'est pas encore faite sur ce point, tant les conditionsd'expérimentation : posologie adoptée, durée du traitement, critères d'appréciation devaient varier d'un expérimentateur à l'autre.
Ses points d'impact nous sont incomplètement connus et ont donné lieu à de nombreuses publications parfois contradictoires.

Nous avons dans ce travail, essayé de mettre en évidence le rôle de la Calcitonine dans la consolidation osseuse. Pour ce faire,après avoir rappelé les différentes étapes de la consolidation osseuse et les données actuelles concernant la calcitonine nous avons essayé par une étude expérimentale et thérapeutique de juger son action sur l'ostéogénèse.

I

DONNEES ACTUELLES CONCERNANT LA CONSOLIDATION OSSEUSE

I -HISTORIQUE

L'étude des fractures et de leur consolidation a suscité depuis longtemps de nombreuses théories et application pratiques. Les anciens connaissaient déjà certains procédés de réduction comme en font foi les découvertes archéologiques. Si Gallien devait émettre la théorie du "suc osseux", agent de réparation des fractures, c'est à Duhamel que l'on doit les premiers travaux scientifiques présentés à l'Académie des Sciences Royales de Paris le 22 avril 1741. Etudiant la réparation d'une fracture du tibia chez le pigeon, il combattait l'idée : "du suc osseux qui soude l'un à l'autre les 2 bouts d'os rompus" et mettait en exergue le rôle du périoste : "cette membrane qui enveloppe tous les os et est toujours prête à réparer les dommages qu'ils auraient pu souffrir".

Cette approche si lucide de la réalité n'empêchait pas Haller de s'opposer à ces théories. Flourens au contraire devait confirmer totalement les idées de Duhamel dans on ouvrage paru en 1842 intitulé :"Recherches sur le développement des os et des dents" et pouvait écrire : "la matière qui réunit les bouts rompus de l'os est déjà cartilagineuse et cette matière cartilagineuse tient de la manière la plus évidente au périoste". En 1847 il publie un nouvel ouvrage confirmant le précédent intitulé : Théories expérimentales de la formation des os. En 1867, paraissait le traité expérimental et clinique de régénération des os d'Ollier : "Le cal est un tissu cicatriciel provenant des divers éléments de l'os, mais ceux-ci concourent à sa formation d'une manière inégale. Le périoste joue le rôle principal à lui seul il peut remplacer toutes les autres sources d'ossification". Plus près de nous Leriche

et Policard, Trueta, Lacroix, Coutelier, Basset, Duriez, Peren, et bien d'autres ont participé à l'édification de notre connaissance des mécanismes intervenant dans la réparation d'un foyer de fracture.

II - RAPPEL HISTOLOGIQUE

L'os adulte est un os lamellaire comme le montre son étude en lumière polarisée.

Il comprend :

1. Un tissu osseux compact au niveau des corticales dont l'ostéon constitue l'unité de base. Cet ostéon est constitué de lamelles osseuses disposées concentriquement autour d'un canal central appelé canal de Havers. Les canaux de Havers sont reliés entre eux par d'autres canaux transversaux : les canaux de Volkmann.
2. Un tissu osseux spongieux au niveau des épiphyses et des os plats.

A - Etude des cellules osseuses :

Trois cellules dérivant d'une même cellule primitive indifférentiée forment l'élément cellulaire du tissu osseux :

- Les ostéoblastes : bordant la surface libre de l'os, les ostéoblastes sont séparés de la surface osseuse arrivée à maturité par une zone hydratée de fibre collagène et de substance fondamentale : l'ostéoïde. Ses expansions cytoplasmiques pénètrent dans la matrice osseuse et se rapprochent ou fusionnent avecles expansions cytoplasmiques des ostéocytes. Ils élaborent la trame protéïque de l'os. Ils comprennent un appareil de Golgi qui sécrète des muccopolysaccharides et des ribosomes qui forment le protocolagène, enfin, ils émettraient à partir de leur surface des enzymes qui attireraient les cristaux d'apatite.
- Les Ostéocytes : Inclus à l'intérieur de lacunes circonscrites par la matrice osseuse minéralisée et séparées entre elles par des épaisseurs variables d'ostéoïde, les ostéocytes se nourrissent par diffusion.

Ils dérivent des ostéoblastes et subissent un changement dans leur structure et leur fonction au cours de leur évolution. Les jeunes ostéocytes gardent beaucoup de caractéristiques des ostéoblastes. Ils possèdent un petit nombre de mitochondries des ribosomes libres, et sont entourés par une fine couche de fibres de collagène organisées de façon lâche. Avec le vieillissement la taille de leur noyau augmente tandis que leurs mitochondries contiennent des substances électron-dense (semblables aux granules trouvés dans les ostéoclastes) que l'on peut admettre comme étant des dépôts minéraux intra-cellulaire.
Un 3e type d'ostéocyte avec cytoplasme rétracté, noyau dense a été décrit. Ce sont ces cellules qui subiraient des modifications importantes sous calcitonine.

Les expansions cellulaires des ostéocytes s'étendent jusque dans les canalicules et entrent en jonction avec les prolongements cellulaires semblables provenant soit d'ostéocytes voisins soit des cellules mésanchymateuses.
Par l'intermédiaire de ces prolongements intra-canaliculaires ils assurent le passage des liquides interstitiels transsudés des capillaires Haversiens vers la substance osseuse.
Ils ont un rôle de résorption osseuse péri-ostéocytaires et d'apposition d'os nouveau.

- Les ostéoclastes : grandes cellules multi-nuclées avec un protoplasme allongé, ils représentent l'agent de la résorption osseuse en tissu calcifié et non encore calcifié.

Toutes ces cellules participent au mécanisme de l'homéostasie calcique. Les échanges qui se font dans le liquide osseux avec les cristaux d'apatite sont continuels. La pénétration intra-cellulaire du calcium s'effectuerait passivement, la sortie du calcium se ferait selon un processus actif; le calcium en excès, serait séquestré sous

forme de liaison à l'intérieur des mitochondries. La polarité des ostéoblastes permettrait de pomper le calcium du côté de la réserve hydrique des tissus.

La survenue d'une fracture va déclencher des modifications brutales dans l'organisation de ce tissu.

Les études de Duriez et de Coutelier ont permis de suivre l'évolution de cette réparation qui pour reprendre les termes de Duriez passe 2 phases, une phase dite d'urgence qui aura pour but de rétablir la continuité osseuse et une phase de restauration architecturale.

B. Etude de la réparation d'une fracture du cubitus chez le lapin:

Dans les heures qui suivent la fracture se produit une prolifération cellulaire extrêmement importante au voisinage du foyer de fracture :

- sous le périoste
- dans la cavité médullaire
- puis dans l'hématome péri-fracturaire.

Vingt quatre heures après le traumatisme, les cellules périostiques forment une couche cellulaire épaisse constituée essentiellement de cellules mesenchymateuses indifférentiées et de fibroblastes.

On constate l'existence de phénomènes analogues dans la cavité médullaire à partir des cellules de l'Endoste, des cellules mesenchymateuses de la moelle, et de l'hématome péri-fracturaire.

Dès le 2e jour post-fracturaire se produit une différentiation des cellules en pré-ostéoblaste et ostéoblastes qui serviront à fournir la trame osseuse calcifiable.

Au 12e jour, les fragments corticaux des 2 diaphyses comprennent de nombreuses logettes vides : les ostéocytes ont disparu, le canal médullaire est bouché par un cal d'os primaire.

Entre le 15 et le 20e jour les 2 fragments sont déjà solidarisés par un manchon souple dont la plus grosse partie est faite de cartilage enveloppé de périoste en voie de régénération. Le cal médullaire enjambe de la même façon le trait de fracture; on obtient ainsi le rétablissement de la continuité osseuse, le cal passant au niveau du trait de fracture par un stade cartilagineux.

Au 21e jour, la raréfaction des fragments est très poussée. La différentiation endochondrale progresse depuis ces 2 extrémités envahissant le cartilage et allant à la rencontre l'une de l'autre.

Trente jours après l'os est soudé. Il se produit une résorption par ostéoclasie et formation d'os lamellaire élaboré par les ostéoblastes; celui-ci va s'appuyer sur les mailles d'os fibreux du cal initial.
Le cal lui-même va se remanier par suite de phénomènes bio-électriques, il disparait à la périphérie du renflement face convexe électro-positive cependant que se renforcent les travées situées dans l'axe diaphysaire : côté concave du cal électro-négatif.

De très nombreux facteurs interviennent dans la réalisation de cette séquence qui parait programmée et le déterminisme des différentes étapes que nous avons envisagé n'est pas encore résolu :
Quel est le facteur induisant le déclenchement des mitoses au voisinage du foyer de fracture ? certains ont parlé d'ostéogénine qui seraitle facteur inducteur secrété par les extrémités osseuses nécrosées; d'autres ont fait intervenir la variation brutale des contraintes pour expliquer le déclenchement des mitoses.
De même, ne sait-on pas encore avec précision le mécanisme qui déclenche la différentiation des cellules périostées

soit en chondroblaste soit en ostéoblaste.

De nombreux autres facteurs interviennent dans la consolidation d'une fracture : facteur vasculaire, facteur mécanique, âge de l'individu etc.. On a pu montrer qu'il existait une relation étroite entre la stabilité mécanique et le rétablissement des anastomoses vasculaires dans l'os. Le trait ne pouvant être ponté par les vaisseaux qu'en absence de mouvement.

C. Etude de la consolidation endostale.

Des travaux plus récents sur la biomécaniqueosseuse ont montré qu'une ostéosynthèse réalisée sous compression ne donnait pas naissance à un cal périphérique mais à un cal endostal. La compression inter-fragmentaire adapte les extrémités des fragments, l'espace inter-fragmentaire en disparaissant devient une zone de contact; par ailleurs cette compression améliore la transmission des forces dynamiques à travers la fracture.
Selon le degré d'adaptation des fragments, l'ossification primaire de la fracture peut se produire soit dans l'espace inter-fragmentaire soit par guérison des fragments au contact. En cas d'ossification dans l'espace inter-fragmentaire le trait de fracture est comblé par de l'os qui se distingue de l'os fracturé par son orientation différente. Si au contraire la guérison se réalise non dans l'espace inter-fragmentaire mais directement au niveau des surfaces en contact, on observe que des ostéones Haversiens traversent directement de l'extrémité d'un fragment à l'autre; la consolidation ne passera pas par un stade de cal cartilagineux et on n'observera pas de cal périphérique.

D. Les moyens d'étude de la consolidation osseuse.

Notre connaissance des mécanismes de la consolidation osseuse a progressé parallèlement aux différents procédés techniques qui s'offraient aux cliniciens et aux chercheurs.

Découverte des rayons X en 1895 par Roentgen, mise au point de la micro-radiographie par Engstrom et Amprino entre 1950 et 1954, étude de la vascularisation osseuse par micro-angiographie (Trueta). Nous insisterons davantage sur l'histologie de fluorescence qui a contribué de façon importante à notre compréhension des mécanismes histologiques.

Flourens et Duhamel au XVIIIe siècle avaient déjànoté que le cal d'animaux nourris par la garance prenait une teinte rouge.

Fraenkel en 1929 remarquait que les urines d'un malade atteint de porphyrie injectées à un cobaye coloraient les os en brun. Torsten en 1956 montra que les Tétracyclines provoquaient une fluorescence jaune du squelette de la souris.
L'Alizarine était utilisée par Dhem en 1967, elle provoquait une fluorescence rouge; la porphyrine en 1962 par Amstrong. De même, on utilisait successivement l'Uroporphyrine et l'hémato-porphyrine, la calcine etc.. On combinait même l'utilisation des 2 marqueurs obtenant ainsi des stratifications bicolores.

Les travaux d'Urist et Ihen ont permis de montrer que les Tétracyclines formaient avec les ions calciques un complexe qui se fixait à la surface des cristaux d'apatite. La fluorescence tant des tétracyclines que des porphyrines signifie la calcification du tissu pré-osseux : elle traduit l'ostéogenese. Le marquage par la Tétracycline se traduira par une fluorescence jaune, celui par la Porphyrine par une fluorescence rouge. La porphyrine est incorporée à l'ostéon au moment où il se dépose; l'examen d'une coupe histologique d'os quelques instants après injection intraveineuse de porphyrine montre la présence d'une ligne

frontière rouge témoin des ostéones en dépôt; après plusieurs jours cette ligne est enfouie sous des stratifications traduisant les dépôts successifs de nouvelles couches.

Cette méthode de marquage est actuellement largement répandue.

L'action de la thyrocalcitonine sur le métabolisme osseux, les applications thérapeutiques qui en découlent dans l'ostéoporose et la maladie de Paget nous ont suggeré d'entreprendre l'étude de son action dans la consolidation des fractures. La revue de la litterature nous a montré que peu de travaux avaient été jusque là consacrés à cet aspect particulier de la question.

II

DONNEES ACTUELLES CONCERNANT LA THYROCALCITONINE

I - RAPPEL HISTORIQUE

En 1961, Copp découvre l'existence d'une hormone contrôlant l'hyper-calcémie, il la localise dans le système thyro-para-thyroïdien et lui donne le nom de Thyrocalcitonine.

En 1963, Hirsch et Munson localisent ce facteur hypocalcémiant dans la thyroïde.

Pearse en 1964, démontre que la calcitonine est secrétée par les cellules claires para-faliculaires du tissu thyroïdien : il les dénomme les cellules C.

En 1964, Hirsch et Munson obtiennent des extraits actifs de calcitonine à partir de thyroïde de porc.
L'unité MRC (Médical Research Council) devait être difficile : 10 mili. unités MRC injectées par voie intra-veineuse à un rat de 150 g, abaissent la calcémie initiale de 10% à la 50ième minute.

En 1968, la composition chimique et la structure de la calcitonine porçine étaient déterminées de même que celle d'origine humaine à partir d'un carcinome médullaire de la thyroïde. Il s'agit d'un polypeptide comprenant 32 acides aminés, un pont disulfuré en 1/7 et un chainon terminal prolinamide.

La 3e calcitonine isolée était celle du saumon, sa synthèse fut réalisée quelques mois plus tard. Depuis d'autres devaient l'être en particulier, la calcitonine bovine et ovine. Ces calcitonines possèdent la même structure de base mais des séquences et des acides aminés différents; neuf acides aminésseulement sont invariables. Les différences dans les séquences vont de pair avec des variations dans la dose

minimale effectrice. La calcitonine du saumon semble efficace chez l'homme à des doses de 0,3 microgr, tandis qu'il faut respectivement des doses de 3 microgr et de 30 microgr de calcitonine humaine et porçine pour obtenir un effet discernable sur la calcémie.
Malgré les différences structurales évoquées, la spécificité d'espèce semble faible; ainsi les calcitonines de porcs et de saumons se sont révélées actives chez l'homme bien qu'on ait déjà noté la formation d'anticorps anti-spécifiques au cours du traitement par la calcitonine de saumon.

II - RAPPEL BIOLOGIQUE

La calcitonine prévient l'organisme contre l'hyper-calcémie. Toute élévation de la calcémie stimule la sécrétion de calcitonine. Cette sécrétionn'est pas influencée par l'activité de la para-thyroïde puisqu'elle peut être provoquée chez un animal parathyroïdectomisé.

L'action hypo-calcémiante de la calcitonine est nettement plus importante chez les animaux en croissance et l'enfant; elle diminue proportionnellement avec l'âge.
La calcitonine agit essentiellement au niveau de l'os de façon plus accessoire sur le rein et le tube digestif.

A. Action sur le rein :

Au niveau du rein, la thyro-calcitonine augmenterait la phosphaturie en diminuant le taux de réabsorption tubulaire du phosphate.
Son action sur l'excrétion rénale du calcium est controversée; il semblerait qu'elle entraine une augmentation de l'excrétion urinaire du calcium par diminution de la réabsorption tubulaire.
Elle augmenterait enfin de façon plus accessoire la natriurie ainsi que l'excrétion urinaire du chlore.

B. Action sur le tube digestif :

Au niveau de l'intestin, son action apparait nulle pour certains, pour d'autres, elle augmenterait modérément l'absorption du calcium par l'hypo-calcémie qu'elle provoque et qui déterminerait une hyper-sécrétion de 1,25 Dihydrocholécalciférol.

Mais, c'est au niveau de l'os que l'action de la thyro-calcitonine est la plus importante puisqu'il constitue son principal récepteur; en effet, il a été montré que l'action

hypocalcémiante de la calcitonine se poursuit après éviscération et néphrectomie.
C'est cette action que nous allons essayé d'analyser à la lumière des travaux déjà effectués.

C. Action sur l'os :

1. Action sur la résorption osseuse :

La calcitonine prévient l'ostéolyse induite par la parathormone; cette action a été mise en évidence par Alliapoulos qui a montré que l'addition de parathormone à une culture de sinciput de souris produisait une importante résorption osseuse; l'addition simultanée de calcitonine inhibait la résorption osseuse.
La calcitonine prévient l'ostéolyse induite parla vitamine A comme l'ont montré Bordier, Hioco et collaborateurs.
La calcitonine bloque la résorption osseuse spontanée et elle agit indépendamment de la parathormone. Forster l'a démontré en utilisant des rats parathyroïdectomisés : un premier groupe recevait 40 unités MRC de calcitonine 4 fois par jour par voie sous-cutanée. Un 2e groupe 80 unités MRC 4 fois par jour et ce pendant 28 jours. Ces 2 groupes étaient comparés à un groupe témoin; on notait chez les animaux traités un accroissement de l'os trabéculaire dans les vertèbres des animaux en période de croissance. Le nombre d'ostéoclastes sur les coupes des vertèbres était diminué. Leurs études histologiques effectuées chez des animaux en période de croissance leurs permettaient de conclure : que l'action de la tyro-calcitonine s'effectuait indépendamment de la parathormone, qu'elle affectait la métaphyse, et qu'elle provoquait une diminution appréciable des ostéoclastes.

De nombreux travaux expérimentaux ont confirmé cette action de la tyrocalcitonine sur les ostéoclastes. L'action hypo-

calcémiante de la calcitonine serait directement liée à son action sur les ostéoclastes. En diminuant la résorption osseuse, elle empèche la diffusion de calcium à partir de l'os et abaisse l'hydroxypolinurie, reflèt assez fidèle du métabolisme osseux augmenté en cas d'accrétion supérieure.
C'est le rôle sur l'activité ostéoclastique aui a valu à la tyrocalcitonine ces principales indications thérapeutiques puisque, elle est employée actuellement dans le Paget et l'ostéoporose.

a) action de la calcitonine sur l'ostéoporose

Ryckewaert a étudié histologiquement des malades ostéoporotiques traités par la calcitonine porcine durant 6 mois à la dose de 300 à 320 MRC par semaine. Il a effectué une biopsie trans-iliaque avant et après traitement; il ne note pas de variation dans l'ostéoformation, mais constate que la résorption osseuse avait diminué dans tous les cas, les ostéoclastes dans 4 cas sur 7.
Hioco et Bordier ont étudié l'action de la Calcitonine sur l'ostéoporose idiopathique de l'homme jeune et chez 2 malades atteints d'hyper-calciurie idiopathique. Les doses de calcitonine utilisées ont été de une à deux unités MRC par kilo de poids durant 3 semaines. Tous ces malades ont subi une biopsie de crête iliaque avant le traitement et en fin de traitement. Les mesures de volume de l'os spongieux, des surfaces ostéoïdes et des surfaces de résorption ostéoclastiques ont été effectuées.

Leurs études histologiques leurs permettent de conclure que la résorption osseuse est diminuée de 70% chez tous les malades; les surfaces de résorption ostéoclastiques ont nettement diminué dans tous les cas avec diminution du nombre des ostéoclastes. Ils ne notent pas de modification de

la résorption ostéocytaire. Si les surfaces ostéoïdes ont augmenté 6 fois sur 7, les auteurs pensent qu'il s'agit davantage d'un retard de minéralisation que d'une accélération de la formation osseuse; ils estiment que ce retard peut être dû à l'action hypo-phosphatémiante de cette hormone.

La thyrocalcitonine serait donc à réserver au traitement des ostéoporoses où existe une résorption ostéoclastique accrue, seule situation où elle pourrait manifester quelques activités si on ne croit pas qu'elle puisse avoir un rôle sur l'ostéogenèse.

Duriez, étudiant des microradiographies de biopsie osseuse provenant de patients ostéoporotiques a constaté après traitement par calcitonine duriant plusieurs mois la diminution de la taille des lacunes périostéocytaires due à un dépôt calcique sur celles-ci.

b) action de la calcitonine sur la maladie de Paget

L'effet principal de la calcitonine sur l'os est d'inhiber la résorption osseuse comme nous l'avons déjà vu. Elle agit particulièrement en bloquant la lyse ostéocytaire et la résorption ostéoclastique. Cette réponse ostéoclastique à une injection de calcitonine est particulièrement rapide et suit ou même précède la chute de la calcémie.

La calcitonine possède aussi une action sur les ostéoblastes qu'elle augmente en même temps qu'elle détermine chez eux des modifications morphologiques importantes. Dans le tissu osseux subissant un remodelage rapide, la calcitonine inhibe la résorption osseuse et stimule sa formation en induisant une transformation des ostéoclastes en ostéoblastes. Il a été démontré qu'à la suite d'un traitement prolongé

à la calcitonine on obtenait une diminution progressive des ostéoclastes et aussi une chute des ostéoblastes avec pour conséquence finale un remodelage osseux grandement diminué. La calcitonine trouverait donc son maximum d'efficacité dans les affections osseuses caractérisées à la fois par une résorption et une ostéoformation accrue, ce qui est le cas de la maladie de Paget.

Wodhouse et Bordier ont montré que sous traitement à la calcitonine humaine à la dose de 0,5 mg 2 fois par jour, le taux des phosphatases alcalines et de l'hydroxyproline urinaire de cinq malades atteints d'un Paget évolutif revenait à la normale dans les délais de 4 à 12 mois. L'arrêt du traitement chez 2 patients, après retour à la normale des constantes biologiques, entrainait une reprise de l'évolutivité clinique et des stigmates biologiques. Sous traitement, ils notaient une diminution frappante du taux des ostéoclastes etde la résorption osseuse avec accroissement de la surface ostéoïde. L'os nouvellement formé reprenait une structure normale.

La calcitonine a donc une place de choix dans le traitement de certaines formes de maladie de Paget. A long terme, elle agit en normalisant le métabolisme osseux et en permettant à l'os nouvellement formé de retrouver une structure normale.

2. Action sur l'ostéogenèse.

Duriez a étudié l'action de la calcitonine chez le chien après marquage par la térramycine à la dose de 50 mg par kilo. Il effectue une biopsie de crête iliaque 30 heures plus tard chez des animaux témoins et des animaux traités à la dose de 8 unités MRC toutes les 8 heures. L'examen au microscope à ultraviolets des coupes de tissu osseux prélevé a montré d'une part, la présence de liserés fluorescents correspondant aux zones d'ostéogenèse et un

certain nombre de dépôts fluorescents correspondant à des lacunes ostéocytaires; ces lacunes fluorescentes représentent environ 30% des lacunes ostéocytaires; la fluorescence est le reflet du dépôt calcique sur les parois lacunaires.

Chez les animaux traités le pourcentage de lacunes fluorescentes s'élève à près de 80%. Cet accroissement de fluorescence lacunaire traduirait l'action de la calcitonine sur la fixation péri-ostéocytaire. La calcitonine agirait donc non seulement en inhibant la résorption par ostéoclasie mais aussi en favorisant la fixation calcique péri-ostéocytaire.

La réparation d'une fracture, nous l'avons vu, passe par 2 phases : résorption des zones osseuses lésées, puis formation d'os nouveau. Si la résorption est plus rapide que l'ostéogenèse la consolidation ne s'effectue pas. Or, il apparait que la calcitonine diminuerait la résorption osseuse et qu'elle stimulerait aussi l'ostéogenèse.

Peu de travaux ont été consacrés à l'utilisation de la calcitonine dans la réparation des fractures.

Tachdjian a étudié l'action de la thyrocalcitonine sur une fracture d'humérus chez le rat. Pour ce faire, il a sélectionné 2 groupes de 30 rats Sprague Dawley de même poids. Un groupe recevait 3 fois par jour en sous-cutané une injection de 1 ml de thyrocalcitonine pendant 7 jours. Une fracture d'humérus était effectuée manuellement au jour 0 et 10 rats de chaque groupe sacrifiés au jour 0, 3 et 7. L'examen histologique des humérus d'animaux traités et non traités ne montrait pas de différencemais au 7e jour, le poids sec des humérus d'animaux traités augmentait de 17% par rapport à ceux des animaux de contrôle. Le poids de calcium constituant l'humérus avait augmenté de 17% chez les animaux traités, ce

que l'on pouvait interpréter comme une augmentation de la fixation calcique sous l'effet de la calcitonine.

Esposito a étudié l'action de la calcitonine sur la prise d'un transplant homoplastique. 56 rats Sprague Dawley ont été opérés : un fragment de corticale de 2 mm du tiers supérieur du tibia a été enlevé et par cet orifice on a introduit un métatarse d'un rat de même type sur les 3/4 de sa longueur dans le canal médullaire, le quart externe au contact avec la corticale.

Ces animaux ont été répartis en 2 groupes : un groupe témoin et un groupe qui recevait par voie sous-cutanée 250 unités MRC de calcitonine 2 fois par jour. Après une, deux, trois, quatre semaines, 7 rats de chaque groupe ont été sacrifiés; les membres opérés ont été radiographiés, débarrassés de leurs parties molles et utilisés paur des préparations histologiques. Au 14e jour, on observe que la résorption de l'extrémité externe du greffon a commencé pour le premier groupe; au 21e jour, chez les animaux traités, la résorption de l'extrémité externe est encore plus marquée et la reconstruction de la corticale tibiale en progression, alors que chez les animaux de contrôle la reconstruction de la brèche corticale n'a pas encore commencé et que dans la cavité médullaire l'os transplanté est encore visible. La calcitonine augmente donc le processus d'ostéogenèse; l'examen histochimique du lit de la greffe a montré une concentration élevée de muccopolysaccharides. La calcitonine aurait donc une action sur l'activité ostéoblastique.

R. Ziegler, G. Delling ont étudié l'action de la calcitonine sur la régénération osseuse. Ils ont effectué sur 2 groupes de rats Sprague Dawley des trous de 1,8 mm de diamètre au niveau du tiers proximal du tibia. La moitié des animaux ser-

vait au contrôle, l'autre moité recevait par voie sous-cutanée chaque jour 100 unités MRC de calcitonine; un marquage à la térramycine était effectué chaque semaine. La moitié des animaux était sacrifiée après 3 semaines, l'autre moitié après 6 semaines. Des coupes histologiques étaient effectuées passant par les trous initiaux; la surface de l'os nouvellement formé était comparée avec le défect initial. Chez les animaux non traités, la régénération osseuse s'effectuait comme prévu; on notait une accélération marquée des processus de régénération chez les animaux traités et sacrifiés à la 3e semaine; chez ceux qui avaient été sacrifiés à la 6e semaine il n'existait pas de différence notable entre les animaux traités et non traités.

L'effet de la calcitonine s'exercerait seulement durant la phase critique c'est-à-dire au cours des 3 ou 4 premières semaines.
L,hormone agirait non seulement en inhibant la résorption osseuse mais aussi en stimulant l'activité des ostéoblastes et en accroissant la minéralisation des travées ostéoïdes.

Ces conclusions rejoignent celles des travaux les plus récents de Duriez : la calcitonine agirait en augmentant l'activité des ostéoblastes, la différenciation ostéoblastique et la minéralisation des travées ostéoïdes, expliquant ainsi la réduction de ce tissu noté dans plusieurs travaux.

3. Mode d'action de la thyrocalcitonine.

J.L Matthews, J.H Martin et E.J Collins ont étudié les transformations qui suivaient l'administration de thyrocalcitonine à des rats hypophysectomisés chez qui ils pratiquaient des injections de calcitonine à la dose de 0,5 u. MRC. Ils devaient constater 5 à 8 minutes après l'injection

que de nombreuses cellules avaient diminué de volume. A 10 minutes ils constataient une apparente réhydratation des cellules associée à la présence d'un grand nombre de particules électron-dense dans les tissus ostéoïdes bordant les lacunes des ostéocytes et le long des limites canaliculaires. Ces structures granuleuses représentaient les dépôts de phosphate de calcium amorphe. Ce phospate qui participe à la formation de la composante amorphe doit avoir été prélevé dans les canalicules en réponse à la calcitonine. Au bout de 30 minutes, ils observaient la présence d'un grand nombre de granules dans les mitochondries ce qui laissait penser que la membrane plasmatique permettait la repénétration de phosphates de calcium dans la cellule en grande quantité.

La thyrocalcitonine induirait donc des modifications rapides des cellules osseuses, tout particulièrement les ostéocytes. Le rétrécissement des ostéocytes observé dans une première phase étant dû à la fuite d'eau cellulaire accompagnant le départ des phosphates cellulaires avec formation de cristaux de phosphate de calcium amorphe dans le tissu ostéoïde.

Dans un 2e temps, se produisait la réhydratation cellulaire qui accompagne la formation de nombreuses granules dans les mitochondries. Ce phénomène traduirait l'action anabolique des ostéocytes et l'action immédiate de la calcitonine.

Pour Duriez, l'augmentation quantitative et qualitative sous Calcitonine des liserés fluorescents d'ostéogenèse serait en faveur d'une stimulation de l'activité ostéoblastique.

Enfin pour certains, la calcitonine favoriserait la différenciation ostéoblastique des cellules pré-osseuses.

Si la calcitonine agit non seulement en diminuant la résorption ostéoclastique mais en stimulant l'ostéogenèse périostéocytaire et l'activité des ostéoblastes elle doit tout naturellement favoriser la consolidation osseuse. C'est afin de vérifier cet hypothèse que nous avons entrepris notre étude expérimentale.

III

ETUDE EXPERIMENTALE

I - PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Nous proposant d'étudier le rôle de la calcitonine dans la consolidation osseuse, nous avons décidé de réaliser une fracture facilement reproductible chez l'animal et de suivre les délais de consolidation dans un groupe témoin et dans un groupe traité par la calcitonine.

Notre choix s'est porté sur le lapin de 3 mois 1/2, qui n'a donc pas encore terminé sa croissance, puisque nous savons que c'est chez le jeune que la calcitonine révèle au maximum ses effets. Par ailleurs, d'autres études avaient déjà été effectuées sur la consolidation osseuse chez le lapin et nous possedions ainsi des points de repère dans la littérature. Nous avons choisi d'effectuer ces fractures sur le cubitus avant-droit du lapin sachant qu'au 21e jour un cal périosté et médullaire enjambe le trait de fracture et qu'au 30e jour environ l'os est consolidé. Etant donné la rapidité de consolidation, nous avons essayé en procédant à des dépériostages puis à des résections osseuses de plus en plus étendues de sensibiliser notre étude.

Notre travail a porté sur 30 lapins d'un poids moyen de 2 kg 500.

Le protocole opératoire a été le suivant :
L'intervention était effectuée sous anesthésie générale obtenue par injection intra-veineuse dans une veine marginale de l'oreille d'une association de Valium et de Ketalar. Après avoir rasé la patte avant droite, une incision cutanée de 1 cm 1/2 environ était effectuée sur le relief de la crête cubitale, la patte étant mise en pronation forcée. Se portant alors directement sur le cubitus on effectuait soit une section simple de celui-ci à son tiers moyen avec dépériostage de part et d'autre du trait d'ostéotomie sur

1/2 cm, soit à une résection d'un fragment osseux plus ou moins étendue celle-ci étant effectuée dans tous les cas à la pince de Liston.
Après avoir enlevé les différentes particules osseuses qui auraient pu se trouver au niveau du foyer d'ostéotomie, la fermeture était effectuée en un plan par quelques points de mersilène sur la peau.
Aucune immobilisation n'était effectuée dans les suites opératoires.

Une radiographie de la patte opérée était faite dans les jours qui suivaient l'intervention et dans les jours qui précédaient la biopsie.
En effet, nous avons étudié la consolidation de cette ostéotomie d'une part radiologiquement, d'autre part par un examen macroscopique et microsoopique dans la plupart des cas.
Les animaux ont été sacrifiés à des dates variables allant du 19e au 31e jour; l'étude histologique des cals fracturaires a été effectuée de 2 façons :
- soit de façon classique après décalcification
- soit après inclusion dans le métracylate avec réalisation de coupe osseuse à l'ultra-microtome et examen au microscope à contraste de phase.

Les lapins soumis à un traitement par la calcitonine ont reçu quotidiennement une injection intra-musculaire de calcitonine porçine à la dose de 1/4 d'unité MRC (calcitonine Roussel commercialisée sous le nom de Staporos). Le traitement par la calcitonine a été bien supporté par l'ensemble des animaux; ceci est en accord avec les travaux d'autres expérimentateurs qui ont effectué des examens histologiques des organes d'animaux traités sans déceler d'anomalie notable vis-à-vis de ceux des témoins.

II - ETUDE DES OBSERVATIONS

Notre étude a porté sur 30 lapins. Neuf sont morts : 3 au cours de l'intervention, 3 dans les suites immédiates, 3 autres secondairement. Au total nous ne gardons comme matériel d'expérimentation que 21 lapins qui se répartissent ainsi : 10 témoins et 11 soumis à un traitement par la thyrocalcitonine. Nous avons établi pour chaque animal une fiche d'observation comprenant les résumés de nos constatations.

Dans une première rubrique, on trouvera le type d'intervention effectué et la durée d'expérimentation. Dans un 2e rubrique, les constatations radiologiques effectuées. Dans une 3e rubrique, le résultat de l'examen macroscopique, dans un 4e paragraphe, le résultat de l'examen microscopique, dans un 5e paragraphe, le résultat "chiffré" de l'examen qualitatif du cal osseux qui se répartit en 4 éléments d'appréciation jugeant : de l'importance des travées ostéoïdes, des travées osseuses, du cartilage et du tissu de granulation. On a attribué un symbole quantitatif sous forme de croix à l'ensemble de ces éléments d'appréciations :

0 = nulle
.:. = très faible
\+ = faible
++ = moyen
+++ = intense
++++ = très intense

Nous possedons un examen histologique pour 8 témoins sur 10 et pour 7 opérés sur 11 traités par la thyrocalcitonine; en effet, dans 2 cas nous n'avons pas jugé utile d'envoyer le cal à analyser soit parce que la consolidation était obtenue de façon certaine, soit parce qu'il n'y avait aucun début de consolidation. Dans les autres cas, l'examen macroscopique

a été effectué, mais l'examen microscopique n'a pu être effectué pour différentes raisons.
Nous avons toujours adressé pour l'examen histologique le cubitus en entier.
Voici le résumé de nos observations.

TEMOIN no 1

Type d'intervention	: Section du cubitus à son tiers moyen, dépériostage sur 1/2 cm de part et d'autre de l'ostéotomie.
Durée d'expérimentation	: 31 jours.
Constatations Radiologiques	: Consolidation obtenue avec un cal périphérique englobant le trait d'ostéotomie.
Examen macroscopique	: Néant.
Examen microscopique	: Néant
Conclusions	: Consolidation obtenue.

TEMOIN no 2

Type d'intervention : Fracture du cubitus à son tiers moyen avec dépériostage de part et d'autre du trait d'ostéotomie sur 1/2 cm.

Durée d'expérimentation : 21 jours.

Constatations Radiologiques : Radiographies effectuées au 17e jourpost-opératoire; le trait d'ostéotomie est encore visible il existe un pont osseux externe et interne en voie d'organisation avec début de calcification de l'espace inter-fragmentaire.

Examen macroscopique : Le foyer d'ostéotomie parait parfaitement consolidé et solide.

Examen microscopique : La fracture n'est pas totalement consolidée. L'espace inter-fragmentaire cubital est occupé par un cal en voie d'organisation osseuse avancée. Il est occupé par des travées osseuses anastosées les unes aux autres et délimitant des lacunes tapissées par des ostéoblastes et comblées par un tissu fibreux jeune bien vascularisé; ces travées se disposent autour de nodules cartilagineux résiduels subissant un début de métamorphisme osseux. Elles voisinent avec des petites travées fibreuses.

Examen qualitatif du cal :

Travées ostéoïdes	Travées osseuses	Cartilage	Tissu de granulation
+	+++	+	. : .

Conclusions : Le foyer d'ostéotomie n'est pas totalement consolidé.

TEMOIN no 3

Type d'intervention : Résection de 3 mm de cubitus à la pince de Liston.

Durée d'expérimentation : 28 jours.

Constatations Radiologiques : Au 24e jour on constate l'existence d'un cal externe volumineux, la persistance d'un écart inter-fragmentaire, l'amorçe d'une synostose radiocubitale.

Examen macroscopique : Parait solide. Existence d'une synostose radio-cubitale.

Examen microscopique : La fracture n'est pas encore consolidée. Le cal inter-fragmentaire cubital renferme de larges massifs de tissu de granulation partiellement fibrosé et de grand nodules cartilagineux voisinant avec les travées osseuses. Il déborde dans l'espace inter radio-cubital.

Examen qualitatif du cal :

Travées ostéoïdes	Travées osseuses	Cartilage	Tissu de granulation
0	++	++	++

Conclusions : Le foyer d'ostéotomie ne parait pas encore consolidé.

TEMOIN no 4

Type d'intervention : Résection à la pince de Liston de 3 mm de cubitus.

Durée d'expérimentation : 28 jours.

Constatations Radiologiques : Au 24ejour on constate l'existence d'un bon cal périphérique, mais la persistance d'un petit défect inter-fragmentaire.

Examen macroscopique : Le foyer parait pratiquement consolidé.

Examen microscopique : La consolidation du foyer de fracture est effectivement parfaite. Il est formé par des travées osseuses étroites ou larges anastomosées entre elles et longées par des ostéoblastes ou de rare ostéoclastes. Les travées bordent des lacunes comblées par un tissu fibreux jeune très oedématié et vascularisé par des capillaires sanguins dilatés.

Etude qualitative du cal

Travées ostéoïdes	Travées osseuses	Cartilage	Tissu de granulation
.:.	++++	0	0

Conclusions : La consolidation a été obtenue.

TEMOIN no 5

Type d'intervention	: Résection de 1 cm de cubitus.
Durée d'expérimentation	: 21 jours
Constatations Radiologiques	: Au 21e jour, la perte de substance est incomplètement comblée il persiste un écart inter-fragmentaire. Le foyer d'ostéotomie n'est pas encore consolidé.
Examen macroscopique	; Le cal inter-osseux parait en très bonne voie. Existence d'une synostose radio-cubitale.
Examen microscopique	: La fracture n'est pas encore consolidée. Le cal inter-fragmentaire est fait d'une intrication de travées ostéoïdes ou osseuses tantôt étroites, tantôt larges.Il comprend également de gros nodules cartilagineux et des bandes de tissu granulomateux partiellement hyalinisé; il s'étend à l'espace inter-osseux radio-cubital.

Etude qualitative du cal	:Travées ostéoïdes	:Travées osseuses	:Cartilage	:Tissu de granulation
	+	++	++	+

Conclusions : L'ostéotomie n'est pas encore consolidée.

TEMOIN no 6

Type d'intervention	: Résection de 1 cm de cubitus.
Durée d'expérimentation	: 20 jours.
Constatations Radiologiques	: Au 20e jour, la perte de substance osseuse est pratiquement comblée, il existe un cal externe important et une amorçe de synostose radio-cubitale. L'espace inter-fragmentaire est encore visible. L'ostéotomie est presque consolidée.
Examen macroscopique	: néant
Examen microscopique	: Néant
Conclusions	: Le foyer d'ostéotomie est presque consolidé.

TEMOIN no 7

Type d'intervention	: Résection de 1 cm de cubitus.
Durée d'expérimentation	: 21 jours
Constatations Radiologiques	: La perte de substance a été pontée à sa périphérie, les corticales sont presque reconstituées, il persiste un défect au niveau médullaire. Le foyer d'ostéotomie n'est pas totalement consolidé.
Examen macroscopique	: Le cal est incomplet au niveau de la partie interne.
Examen microscopique	: La dissociation du matériel secondaire à une décalcification trop intense interdit toutes interprétations.
Conclusions	: Le foyer d'ostéotomie n'est pas totalement consolidé.

TEMOIN no 8

Type d'intervention : Résection de 1 cm de cubitus

Durée d'expérimentation : 19 jours

Constatations Radiologiques : Au 19e jour, il existe un cal cortical externe en bonne voie d'organisation, il persiste un espace inter-fragmentaire important, le foyer d'ostéotomie ne parait pas consolidé.

Examen macroscopique : Cal fibreux

Examen microscopique : Après inclusion les 2 extrémités osseuses sont effectivement reliées par un cal fibreux; ce cal est formé par un feutrage de fibroblastes et de fibres collagènes orientéesen tout sens. Ceux-ci se disposent autour de nombreux néo-capillaires sanguins dilatés et gorgés d'hématies.

Etude qualitative du cal :

Travées ostéoïdes	Travées osseuses	Cartilage	Tissu de granulation
0	0	0	+

Conclusions : Consolidation non obtenue; existence d'un cal fibreux.

TEMOIN no 9

Type d'intervention : Résection de 1 cm de cubitus.

Durée d'expérimentation : 21 jours.

Constatations Radiologiques : Au 21e jour, on note la persistance d'un écart inter-fragmentaire. La perte de substance n'est pas totalement comblée. Le foyer d'ostéotomie n'est pas encore consolidé.

Examen macroscopique : L'espace inter-fragmentaire est pratiquement ponté.

Examen microscopique : Après inclusion, le cal est en voie de consolidation. Les 2 extrémités osseuses sont solidarisées par des lamelles osseuses anastomosées les unes aux autres. Par place, ces lamelles encerclent un petit nodule fibro-cartilagineux résiduel.

Etude qualitative du cal

Travées ostéoïdes	Travées osseuses	Cartilage	Tissu de granulation
0	++	+	+

Conclusions : Le foyer d'ostéotomie est en voie de consolidation.

TEMOIN no 10

Type d'intervention	: Résection de 1 cm de cubitus.
Durée d'expérimentation	: 21 jours.
Constatations Radiologiques	: Au 21e jour, la continuité des 2 corticales est rétablie, mais il persiste un défect central. Le foyer d'ostéotomie parait pratiquement consolidé.
Examen macroscopique	: Parait consolidé.
Examen microscopique	: Le fragment osseux examiné est le siège d'un cal osseux en voie de consolidation. Les 2 extrémités osseuses sont solidarisées par un tissu de granulation riche en néo.capillaire sanguin. Ce tissu subit une organisation scléro-hyaline et une métaplasie osseuse partielle; par place ces foyers osseux voisinent avecdes ilôts cartilagineux.
Conclusions	: Le foyer d'ostéotomie est en voie de consolidation.

Calcitonine no 1.

Type d'intervention : Section du cubitus à son tiers moyen avec dépériostage de part et d'autre du foyer de fracture sur 1/2 cm.

Durée d'expérimentation : 21 jours.

Constatations Radiologiques : Au 18e jour, on note l'existence d'un décalage inter-fragmentaire, le trait d'ostéotomie a incomplètement disparu. Le foyer d'ostéotomie n'est pas encore consolidé.

Examen macroscopique : Cal incomplet.

Examen microscopique : Après décalcification, le cubitus est le siège d'un cal osseux en voie d'organisation permettant d'affirmer que la fracture n'est pas totalement consolidée. Le cal correspond au pont externe inter-fragmentaire; il est formé par une bande de tissu granulomateux presque totalement hyalinisé et ne renfermant que de rares capillaires sanguins et par un massif osseux. Un tel massif est constitué par une intrication de travées osseuses ou ostéoïdes. Il remplit partiellement l'espace inter-osseux où il voisine avec de gros ilôts cartilagineux et avec des bandes de fibrose peu vascularisées.

Examen qualitatif du cal

Travées ostéoïdes	Travées osseuses	Cartilage	Tissu de granulation
.:.	+++	0	+

Conclusions : Le foyer d'ostéotomie n'est pas totalement consolidé.

Calcitonine no 2

Type d'intervention : Ostéotomie transversale du cubitus à son tiers moyen avec dépériostage sur 1/2 cm de part et d'autre du trait de fracture et fracture oblique au niveau du tiers supérieur du radius accidentellement.

Durée d'expérimentation : 31 jours

Constatations Radiologiques : Constitution d'un bloc osseux radio-cubital englobant le trait de fracture et le foyer d'ostéotomie.

Examen macroscopique : Bloc osseux radio-cubital solide.

Examen microscopique : Après décalcification, la fracture est presques totalement consolidée. Le cal osseux qui s'est constitué est formé par des travées ostéoïdes et des travées osseuses longées par d'assez nombreux ostéoblastes et ostéoclastes. Ces travées bordent des lacunes médullaires comblées par un tissu de sclérose jeune oedématié et vascularisé par des capillaires ectasiées. Un tel cal qui comble le foyer de fracture s'étend à l'espace inter-osseux et renferme à sa périphérie 2 petits nodules cartilagineux.

Examen qualitatif du cal :

Travées ostéoïdes	Travées osseuses	Cartilage	Tissu de granulation
+	+++	0	0

Conclusions : Pratiquement consolidé.

Calcitonine no 3

Type d'intervention	: Ostéotomie transversale du cubitus à son tiers moyen avec dépériostage sur 1/2 cm de part et d'autre du foyer de fracture.
Durée d'expérimentation	: 12 jours
Constatations Radiologiques	: non consolidée
Examen macroscopique	: non consolidée
Examen microscopique	: néant
Conclusions	: non consolidée.

Calcitonine no 4

Type d'intervention	: Résection àla pince de Liston de 2 mm de cubitus à son tiers moyen.
Durée d'expérimentation	: 28 jours.
Constatations Radiologiques	: Au 24e jour, l'espace interfragmentaire est encore très visible; il existe une amorçe de calcification au niveau du foyer d'ostéotomie et un cal externe pontant celui-ci.Le foyer d'ostéotomie est presque consolidé.
Examen macroscopique	: Le trait d'ostéotomie est ponté par un cal externe tandis qu'un cal interne est en voie de formation.
Examen microscopique	: L'ostéotomie n'est pas encore totalement consolidée. L'espace compris entre les 2 extrémités du cubitus fracturé est comblé par un cal en voie d'organisation. La partie centrale du cal est formée par la juxtaposition d'une bande de tissu granulomateux partiellement hyalinisé,de travées osseuses et d'un massif cartilagineux subissant un métamorphisme osseux.Sur son versant interne se remarque un nodule cartilagineux circonscrit par des lamelles osseuses. Le versant externe du cal qui est accolé au radius comprend de nombreuses lamelles osseuses coiffées par un nodule cartilagineux et par une épaisse coque sclérohyaline qui adhère au radius.
Examen qualitatif du cal	: Travées ostéoïdes :Travées osseuses :Cartilage:Tissu de granulation 0 ++ ++ +
Conclusions	: La fracture n'est pas encore totalement consolidée.

Calcitonine no 5

Type d'intervention	: Résection à la pince de Liston de 3 mm de cubitus à son tiers moyen.
Durée d'expérimentation	: 28 jours.
Constatations Radiologiques	: Au 23e jour, l'espace inter-fragmentaire est pratiquement comblé. Le cal interne est très développé, le cal externe moins marqué. Le foyer d'ostéotomie est pratiquement consolidé.
Examen macroscopique	: consolidation en bonne voie
Examen microscopique	: néant
conclusions	: pratiquement consolidé.

Calcitonine no 6

Type d'intervention	: Résection de 1/2 cm de cubitus à la pince de Liston.
Durée d'expérimentation	: 22 jours.
Constatations Radiologiques	: Au 18e jour, il existe une synostose radio-cubitale; la consolidation s'effectue avec une translation des 2 fragments, la perte de substance est pratiquement comblée. Le foyer de résection osseuse est presque consolidé.
examen macroscopique	: cal osseuxde faible volume.
examen microscopique	: néant
conclusions	: le foyer de résection osseuse est presque consolidé.

Calcitonine no 7

Type d'intervention : Résection de 1 cm de cubitus à son tiers moyen.

Durée d'expérimentation : 21 jours.

Constatations Radiologiques : Au 18e jour, la consolidation s'effectue avec un décalage inter-fragmentaire et l'étendue de la résection osseuse est partiellement comblée. Il existe une amorçe de synostose radio-cubitale. Le foyer de résection n'est pas encore solide.

Examen macroscopique : Cal incomplet.

Examen microscopique : Le foyer de fracture n'est pas totalement consolidé. Il renferme encore des nodules ou des bandes de cartilage, des massifs de tissu granulomateux entourés par des lamelles ostéoïdes ou osseuses. Il édifie ainsi un volumineux bloc qui s'étend à l'espace inter-osseux et au radius.

Examen qualitatif du cal :

Travées ostéoïdes	Travées osseuses	Cartilage	Tissu de granulation
0	+++	+	.:.

Conclusions : le foyer de résection osseuse n'est pas totalement consolidé.

Calcitonine no 8

Type d'intervention	: Résection de 1 cm de cubitus à son tiers moyen.
Durée d'expérimentation	: 21 jours.
Constatations Radiologiques	: Au 18e jour, l'espace inter-fragmentaire est presque comblé. Le foyer de résection osseuse est presque consolidé.
EXamen macroscopique	: Espace inter-fragmentaire comblé. Cal paraissant cliniquement solide.
Examen miscroscopique	: néant.
Conclusions	: Le foyer de résection osseuse n'est pas totalement consolidé.

Calcitonine no 9

Type d'intervention : Résection de 1 cm de cubitus à son tiers moyen.

Durée d'expérimentation : 20 jours.

Constatations Radiologiques : Au 20e jour, on note l'absence presque totale de cal et l'existence d'un bloc radio-cubital supérieur. Le foyer de résection osseuse est non consolidé.

Examen macroscopique : Persistance de l'écart inter-osseux.

Examen microscopique : La fracture n'est pas encore consolidée. Au niveau du foyer de fracture il existe de vaste nappes de tissu granulomateux en voie d'organisation scléro-hyaline. A la périphérie de ces bandes se déposent des lamelles ostéoïdes bordées par de nombreux ostéoblastes. En d'autre points, des ilôts cartilagineux sont englobés par des travées osseuses. L'espace inter-cubito-radial est comblé par un cal qui présente des signes de non consolidation beaucoup plus nette.

Examen qualitatif du cal :

Travées ostéoïdes	Travées osseuses	Cartilage	Tissu degranulation.
+	+++	+	.:.

Conclusions : le foyer de résection osseuse n'est pas encore consolidé.

Calcitonine no 10

Type d'intervention : Résection de 1 cm de cubitus à son tiers moyen.

Durée d'expérimentation : 21 jours.

Constatations Radiologique : au 21 ième jour on note l'existence d'un cal externe de bon aspect pontant l'espace inter-fragmentaire Il persiste un défect entre les 2 fragments, le foyer de résection osseuse est en bonne voie de consolidation.

Examen macroscopique : Cal fibreux

Examen microscopique : L'examen porte sur un cal fibreux présentant quelques ébauches de consolidation. L'extrémité externe est faite d'un nodule cartilagineux englobant de rares lamelles osseuses. La zone centrale quant à elle correspond exclusivement à un massif cartilagineux. Elle adhère à un massif fibreux interne riche en néo-capillaire sanguin et ne comportant que de très rares lamelles osseuses.

Examen qualitatif du cal :

Travées ostéoïdes	Travées osseuses	Cartilage	Tissu de granulation
0	++	+	++

Conclusions : En voie de consolidation.

Calcitonine no 11

Type d'intervention : Résection de 1 cm de cubitus à son tiers moyen.

Durée d'expérimentation : 19 jours.

Constatations Radiologiques : Au 18e jour, la continuité osseuse interne est presque rétablie, la continuité osseuse externe incomplètement; le foyer de résection osseuse n'est pas encore consolidé.

Examen macroscopique : Non consolidé.

Examen microscopique : Le foyer de fracture n'est effectivement pas consolidé. Les 2 extrémités osseuses se relient entre elles par un cal triangulaire essentiellement fibreux. La partie centrale de ce cal est faite d'un tissu de granulation richement vascularisé; au sein de ce tissu se remarquent de nombreuses travées osseuses orientées en tous sens. Les bordures supérieures et inférieures de ce cal sont constituées par une intrication de lobules cartilagineux et de lamelles osseuses.

Examen qualitatif du cal :

Travées ostéoïdes	Travées osseuses	Cartilage	Tissu de granulation
0	++	++	+++

Conclusions : Le foyerde résection osseuse n'est pas consolidé.

III - INTERPRETATION DES RESULTATS

A) Etude comparative des observations.

Les observations que nous venons de rapporter peuvent être classées en 4 groupes. Dans chaque groupe nous avons mis en parallèle des animaux ayant subi le même type d'intervention et pour lesquels la durée d'expérimentation a été la même. Nous avons représenté chaque animal par une abréviation comprenant la lettre T s'il s'agissait d'un témoin ou C s'il s'agissait d'un animal traité par la calcitonine suivi du numéro qui lui avait été attribué au cours de l'expérimentation. A la suite de cette abréviation le désignant, nous avons mis entre parenthèses la durée d'expérimentation.
En face de chaque animal ainsi désigné et situé dans l'expérimentation, nous avons placé la conclusion de son observation.

TABLEAU I : ETUDE COMPARATIVE DES OBSERVATIONS

Groupe I : Section Cubitus 1/3 moyen avec dépériostage de part et d'autre du foyer de fracture.

T_1 (31j) = Consolidé	C_2 (31j) = consolidé
T_2 (21j) = pas totalement consolidé	C_1 (21j) = pas totalement consolidé

Groupe II : Résection osseuse de moins de 1/2 cm.

T_3 (28j) : pas encore consolidé	C_4 (28j) : pas encore totalement consolidé
T_4 (28j) = consolidations obtenues	C_5 (28j)= pratiquement consolidé

Groupe III : Résection de 1/2 cm

	C_6 (22J) = presque consolidé

Groupe IV : Résection de 1 cm de cubitus

T_5 (21j) = pas encore consolidé	C_7 (21j) = pas totalement consolidé
T_6 (21j) = presque consolidé	C_8 (21j) = pas totalement consolidé
T_7 (21j) = pas totalement consolidé	C_9 (20j) = pas encore consolidé
T_8 (19j) = cal fibreux	C_{11} (19j) = en voie de consolidation
T_9 (21j) = pas encore consolidé	C_{10} (21j) = pas encore consolidé
T_{10} (21j) = parait consolidé	

D'après le tableau no I nous pouvons effectuer un certain nombre de constatations.
Après section simple du cubitus, lorsque le délai normal de consolidation a été respecté, celle-ci a été obtenue (cas T1 et C2).
Ces 2 cas mis à part nous n'observons qu'une seule consolidation au 28e jour chez un lapin (T4) ayant subi une résection de 3 mm de cubitus.
En reprenant notre étude par groupe nous constatons que :

- Dans le groupe I au 12e jour après l'intervention (lapin C3) on observe pratiquement pas de signe radiologique de consolidation. Au 21e jour la fracture est pratiquement consolidée, au 31e jour elle est consolidée.
- Dans le groupe II où les résections furent de moins de 5 mm, une consolidation a été obtenue (témoin 4) une autre presque obtenue au bout de 28 jours (C5).

Dans le groupe IV ou les délais d'observation devaientvarier de 19 à 21 jours aucune consolidation n'était obtenue ce qui, compte tenu de l'importance de la résection osseuse ne saurait nous surprendre du moins en ce qui concerne les témoins.
L'état de consolidation plus ou moins avancé selon les animaux relève de variations individuelles.
On est surpris toutefois de constater la rapidité avec laquelle les lapins comblaient leur perte de substance alors que toutes les conditions étaient réunies pour aboutir à une pseudarthrose : un seul os fracturé et pas d'immobilisation en post-opératoire. On sait en effet que pour obtenir de façon presque invariable une pseudarthrose chez lechien, Muller effectuait une section du radius en son tiers moyen avec résection de 3 mm d'os environ. Or, dans le groupe IV l'ensemble des cas

étudiés évoluait peu ou prou vers la consolidation.

LA CALCITONINE NE SEMBLE DONC PAS AVOIR MODIFIE LES DELAIS DE CONSOLIDATION APRES OSTEOTOMIE OU RESECTION OSSEUSE.

B) Etude comparative des résultats radiologiques et histologiques.

Nous avons dans le tableau no II effectué une étude comparative des résultats radiologiques et histologiques dans les cas où ceux-ci avaient été effectués, simultanément c'est-à-dire : dans 8 cas sur 10 pour les témoins et 7 cas sur 11 pour les lapins soumis à un traitement par la calcitonine. Nous constatons que 2 cas mis à part, il existe une similitude d'appréciation de la consolidation tant radiologiquement qu'histologiquement. Les 2 cas divergents sont respectivement ceux du lapin témoin no 10 et du lapin traité à la calcitonine no 10. Dans ces 2 cas l'appréciation radiologique de la consolidation osseuse est beaucoup plus favorable que l'appréciation histologique. Ces 2 exceptions doivent nous rappeler que la radiographie ne nous renseigne que sur l'état de minéralisation du cal et non sur la qualité de la trame collagène c'est-à-dire sur sa solidité.

TABLEAU no II

Etude comparative de l'appréciation radiologique et histologique de la consolidation osseuse.

Groupe Témoin

Animal	Consolidation Radiologique	Consolidation histologique
T_2	Presque consolidé	Pas totalement consolidé
T_3	Pas encore consolidé	Pas encore consolidé
T_4	Pratiquement consolidé	Consolidation obtenue
T_5	Pas encore consolidé	Pas encore consolidé
T_7	Pas totalement consolidé	Pas totalement consolidé
T_8	Parait non consolidé	Cal fibreux
T_9	Pas encore consolidé	En voie de consolidation
$T_{10}{}^x$	Parait consolidé	En voie de consolidation

Groupe traité

	Consolidation Radiologique	Consolidation histologique
C_1	Pas encore consolidé	Pas totalement consolidé
C_2	Semble consolidé	Presque totalement consolidé
C_4	Presque consolidé	Pas encore totalement consolidé
C_7	Pas encore consolidé	Pas totalement consolidé
C_9	Non consolidé	Pas encore consolidé
$C_{10}{}^x$	En bonne voie de consolidation	Quelques ébauches de consolidation
C_{11}	Pas encore consolidé	Pas consolidé

C) Etude Qualitative des cals osseux.

Dans un 3e tableau, nous avons réuni pour chaque cas étudié les éléments d'appréciation qualitatifs des cals osseux afin de voir si la calcitonine entrainait des modifications appréciables.

Cette étude histologique "chiffré" des cals osseux ne nous montre pas de différence très significative. Seule l'importance des travées osseuses parait peut être légèrement plus importante dans les cas traités par la calcitonine.

On ne note par contre pas de différence significative en ce qui concerne l'importance destravées ostéoïdes. Cette action de la thyrocalcitonine sur la minéralisation des travées ostéoïdes est d'ailleurs contreversée comme nous l'avons montré plus haut.

TABLEAU no III

Eléments d'appréciation qualitatif des cals osseux

Groupe Témoin

	Travées Ostéoïdes	Travées Osseuses	Tissu Cartilagineux	Tissu de Granulation
T_2	+	+++	.:.	.:.
T_3	0	++	++	++
T_4	.:.	++++	0	0
T_5	+	++	++	+
T_8	0	0	0	0
T_9	0	++	+	+
T_{10}	0	++	+	++

Groupe traité

	Travées Ostéoïdes	Travées Osseuses	Cartilage	Tissu de Granulation
C_1	.:.	+++	0	+
C_2	+	+++	0	0
C_4	0	++	++	+
C_7	0	+++	+	.:.
C_9	+	+++	+	.:.
C_{10}	0	++	+	++
C_{11}	0	++	++	+++

IV - CASUISTIQUES

Plusieurs critiques peuvent être effectuées en ce qui concerne cette étude.

1. Il est certainque notre série est petite et que par conséquent nous ne saurions tirer de cette expérimentation des conclusions péremptoires, d'autant qu'elles vont à l'encontre d'un certain nombre de travaux déjà effectués. Il faut souligner toutefois, que jusque là peu de travaux très significatifs ont été effectués du moins en ce qui concerne l'action de la calcitonine sur la consolidation d'une fracture.
   D'autres études expérimentales sont en cours et nous savons notamment que Duriez a entrepris l'étude de l'action de la thyrocalcitonine sur la consolidation des ostéotomies en Z d'allongement du fémur qui, comme nous le savons, donnent un pourcentage important de nécrose au niveau des tenons.

2. La posologie adoptée chez nos animaux soumis à un traitement par la thyrocalcitonine a été fixé arbitrairement à un quart d'unité MRC ce qui, nous l'avons déjà dit, répond à une dose tout-à-fait minime en comparaison de celle utilisée par d'autres auteurs; mais lorsque l'on sait que la thyroïde humaine contient 1 mcg de calcitonine et que l'injection de 10 unités MRC de thyrocalcitonine double le taux d'hormones para-thyroïdiennes chez l'homme, l'emploi de doses de 500 unités MRC chez le rat correspond alors à des doses pharmacologiques.
   Toutefois, il aurait certainement été intéressant d'effectuer différentes séries en faisant varier le taux d'injection de la calcitonine afin d'essayer de mettre en évidence une dose optimum efficace.

3. Notre délai d'expérimentation a été court : 3 semaines en moyenne, ce qui ne permet peut être pas à la calcitonine de révéler son action.
   Ce délai nous était dicté par la rapidité de consolidation chez le lapin. Milhaud note un délai d'action de 15 jours, 3 semaines dans le traitement de l'ostéoporose.
   A l'inverse, Zeigler et G. Telhing ont montré que la calcitonine n'agissait sur la régénération osseuse que lors de la phase critique, c'est-à-dire dans les premières semaines.
   L'objection qui pourrait nous être faite semble donc sujette à caution.

EN CONCLUSION :

CETTE EXPERIMENTATION NE NOUS PERMET PAS D'ATTRIBUER A LA CALCITONINE UNE ACTION SUR LA CONSOLIDATION OSSEUSE.

Le cadre étroit de ce travail ne nous a peut être pas permis de mettre en évidence son action ostéogénique.

IV ETUDE THERAPEUTIQUE

I - PROTOCOLE EXPERIMENTAL ET ETUDE DES OBSERVATIONS

Notre étude thérapeutique a porté sur 15 cas comprenant 9 hommes et 6 femmes dont l'âge s'échelonnait entre 7 et 66 ans.

La posologie adoptée dans la plupart des cas fut d'une unité MRC par jour, quelque soit le poids ou l'âge des patients. Dans un cas, nous avons eu recours à une dose de 3 unités MRC par jour (no 12), dans un autre cas nous avons essayé de prescrire une posologie beaucoup plus forte de 160 unités MRC par jour (cas no 15).
Nous avons toujours utilisé une calcitonine d'origine porçine commercialisée soit sous faible dose : une unité MRC (staporos-Roussel) soit sous forte dose : 160 unités MRC (Armour).

La tolérance au traitement fut dans l'ensemble excellente, la thérapeutique ne devant être suspendue que chez un malade ou malgré l'utilisation de doses progressives, chaque injection devait déterminer des manifestations allergiques. La dose de 3 unités par jour utilisée dans un cas a été bien supportée. Le traitement par dose forte dut être modulé, la dose maximum tolérée étant de 32 unités de calcitonine par jour; cette dose atteinte progressivement devait d'ailleurs secondairement être abandonnée pour revenir à une posologie d'une unité MRC par jour.

La durée du traitement fut d'un mois dans 9 cas, de 2 mois dans 5 cas, de 4 mois dans 1 cas.

L'effet du traitement fut apprécié cliniquement et radiologiquement.

Les indications : la calcitonine fut utilisée dans 4 circonstances différentes :

1. A la suite de fractures itératives :
   - parallèlement à un geste curateur cas no 1 et 13,
   - alors qu'un traitement initial apparemment satisfaisant n'avait pas amené la consolidation cas no 11
2. Devant des retards de consolidation : cas no 8 - 9 - 10 et 14.
3. A la suite de pseudarthrose cas no 2 - 3 - 4
4. Devant des pseudarthroses supurées cas no 5 - 6 - 7 - 12 et 15.

Voici le résumé de nos observations.

Observation no 1

PONN... Martine 15 ans :

Diagnostic : Fracture fermée du fémur droit à son tiers supérieur avec 3e fragment interne le 22.12.70.

Ostéosynthèse par plaque AO à 12 trous avec fixation du fragment intermédiaire par 2 vis le 31.12.70.

Une radiographie de contrôle pratiquée le 4.3.71 montre l'existence d'un long pont osseux en voie de constitution entre les fragments.

Le 6 mai, 1971 la malade est autorisée à reprendre appui.
Le 7 juillet 1971, elle est considérée comme consolidée.
Le 9.8.72, l'ablation de matériel est effectué.
Le 26.9.72, soit 9 mois après la fracture initiale, fracture itérative sans notion de traumatisme.
On pratique le 3.10.1972 un enclouage contro-médullaire parclou AO no 11 associé à une greffe spongieuse sur la face antéro-externe de la diaphyse; la reprise d'appui est effectuée au 10e jour post-opératoire.

ON COMMENCE UN TRAITEMENT A LA CALCITONINE A LA DOSE D'UNE UNITE MRC PAR JOUR ET CE, PENDANT 2 MOIS.

le contrôle radiographique effectué le 16.11.72 montre l'existence d'un pont osseux interne et externe en voie de constitution.
La malade peut reprendre le travail début janvier 1973.

CONCLUSIONS : La calcitonine a probablement accéléré la consolidation osseuse.

Observation no 2

VARN... Margareth 7 ans :

Le 31 août 1972, cette jeune fille se fait une fracture des 2 os de la jambe gauche à leur tiers inférieur sur un foyer de pseudarthrose congénital qui avait été traité 8 mois auparavant auparavant par décortication plus fixateur externe et paraissait consolidé.
Une immobilisation plâtrée est effectuée.

TRAITEMENT A LA CALCITONINE DURANT 2 MOIS :

A l'issue de ce traitement, on ne note pas de signe radiologique de consolidation mais une diminution de l'ostéoporose qui avait été notée en début de traitemert.

Le 22.11.72 on constate qu'une pseudarthrose balante s'est constituée et une nouvelle intervention est effectuée avec biopsie, qui montrera une fibrose intra-médullaire, et une greffe en inlay.
Le 23.2.73, la pseudarthrose persiste avec volumineuse ostéoporose de l'extrémité inférieure du tibia et résorption du greffon dans sa partie supérieure.

UN NOUVEAU TRAITEMENT A LA CALCITONINE EST EFFECTUE LE 29.5.73 pour 2 mois à la dose d'une unité MRC par jour.

Le 4 juillet,1973 on constate la persistance d'une pseudarthrose floïtante.

CONCLUSIONS : Echec du traitement à la calcitonine.

Observation no 3

ZANN... Hassan 32 ans.

Polytraumatisé présentant une fracture comminutive du fémur droit, une fracture à double étage de la jambe droite et une fracture ouverte en fagot au tiers moyen de la jambe gauche.

Le 14 avril 1972, une ostéosynthèse par plaque du fémur est réalisée tandisque les jambes sont immobilisées par fixateur externe.
Le 24 mai 1972, on constate l'existence d'un débricolage au niveau du fémur qui amène à pratiquer une nouvelle ostéosynthèse par plaque.
Le 14.9.1972 on constate un nouveau débricolage : la plaque est remplacée par un clou intra-médullaire.
Le 22.11.1972 on pratique l'ablation du fixateur externe mis sur la jambe droite : il existe une pseudarthrose serrée, la jambe est immobilisée par un plâtre cruro-pédieux. A gauche, il existe une pseudarthrose lache et on pratique une décortication du foyer, le fixateur externe étant laissé en place.

DEBUT DU TRAITEMENT A LA CALCITONINE à la dose d'une unité MRC par jour et ce, pendant 1 mois.

La radiographie de contrôle du 22.12.1972 montre un cal osseux en formation au niveau de la jambe droite.
Le 9.1.1973 la jambe droite est considérée comme étant consolidée et on pratique l'ablation du plâtre. A gauche le fixateur externe est remplacé par un plâtre.
On pratique enfin le 21.3.1973, une greffe inter-tibio péronière gauche qui permettra d'obtenir la consolidation.
CONCLUSIONS :
Le traitement à la Calcitonine a peut être hâté la consolidation de la jambe droite.

Observation no 4

GARN... Georges

Pseudarthrose sur ostéotomie de Mac Murray effectuée en juillet 1971.

ESSAI DE TRAITEMENT A LA CALCITONINE PENDANT 2 MOIS A RAISON d'UNE UNITE MRC PAR JOUR : ECHEC DU TRAITEMENT;

On pratique en décembre 1972 une double greffe en eclisse qui permettra d'obtenir la consolidation 2 mois plus tard.

CONCLUSIONS : Echec du traitement par la calcitonine.

Observation no 5

MOR... Marcel 41 ans.

Fracture fermée au tiers moyen du fémur gauche avec fragment intermédiaire en aile de papillon le 5.1.72.
Une ostéosynthèse est réalisée par clou AO plus cerclage métallique le 8.1.72.
Apparition au décours de l'intervention d'une supuration par la plaie trochantérienne : mise en place le 18.1 d'une irrigation-drainage.
En juin 1972, la supuration persiste et on pratique l'ablation du clou plus la décortication du foyer de fracture avec fixateur d'Hoffmann. On constate alors l'existence d'un fragment intermédiaire nécrosé.

Les tomographies pratiquées en décembre 1972 montrent l'existence d'un cal postérieur périphérique.

En mars 1973, on pratique l'ablation du fixateur externe et on constate l'existence d'une mobilité au niveau du foyer de fracture; immobilisation par plâtre.

LE TRAITEMENT A LA CALCITONINE EST COMMENCE LE 12.2.1973 ALA DOSE D'UNE UNITE MRC PAR JOUR ET CE PENDANT 1 MOIS.

Une radiographie de contrôle pratiquée le 22.3.73 ne montre pas de modification au niveau du foyer de fracture.

CONCLUSIONS : Echec du traitement à la calcitonine.

Observation no 6

REGN... Suzanne.

Il s'agit d'une jeune femme présentant un cal vicieux de l'extrémité inférieur du fémur gauche pour laquelle une ostéotomie de correction est effectuée le 10.2.72.

Au décours de celle-ci extériorisation d'un hématome supuré traité par irrigation-drainage.
La patiente quitte le service le 23.4.72.
Devant l'apparition d'une pseudarthrose fistualisée on pratique l'ablation du matériel d'ostéosynthèse qui est remplacé par un fixateur externe le 14.6.72.

Une radiographie de contrôle effectuée en aoûtmontre l'existence d'une déminéralisation très importante du fémur et de l'extrémité supérieur du tibia.

ON DEBUTE LE TRAITEMENT A LA CALCITONINE le 26.8.72 A LA DOSE D'UNE UNITE MRC PAR JOUR PENDANT 1 MOIS.

Ce traitement n'amène pas de changement et le 7.12.72 on pratique un nouveau curetage osseux avec décortication et mise en place d'un fixateur externe d'Hoffmannsous compression.

UNE NOUVELLE SERIE D'INJECTION D'UNE UNITE MRC DE CALCITONINE PENDANT 1 MOIS EST ENTREPRISE.

La radiographie du 19.1.73 montre que l'ostéogenèse est sur la bonne voie.
Le 4.5.73 la consolidation est obtenue.

CONCLUSIONS : La calcitonine semble avoir accélérée la consolidation osseuse.

Observation no 7

FORES... François 21 ans.

Fracture comminutive du fémur droit à son tiers moyen le 19 mars 1972.
Une ostéosynthèse par clou centro-médullaire AO a été effectuée le 7.4.72 avec cerclages et vissage du fragment intermédiaire. Les suites opératoires sont troublées par l'apparition d'une supuration nécessitant le 24.5.72 une irrigation-drainage.
Du 17.7.72 au 17.8.72 la malade est traitée par oxygénothérapie hyper-barre.
Le 25.8.72 on pratique l'ablation du matériel d'ostéosynthèse qui est remplacé par un fixateur externe.
Les tomographies pratiquées le 28.12.72 montrent l'existence d'un pont osseux indiscutable entre les fragments.
Le 5.1.73 on pratique l'ablation du fixateur externe qui est remplacé par plâtre pelvi-pédieux.
Un contrôle radiologique effectué le 3.3.73 montre l'existence d'un cal radiologique de petit volume.
En juin 1973, on pratique l'ablation de 2 séquestres, la consolidation est très précaire.

ON INSTAURE UN TRAITEMENT A LA CALCITONINE DU 28.6.73 AU 28.7.73 A LA DOSE D'UNE UNITE MRC PAR JOUR.

Une radiographie de contrôle pratiquée le 28.8.73 montre que la consolidation est en bonne voie.

CONCLUSIONS : La calcitonine semble avoir favorisé la consolidation osseuse.

Observation no 8

CERAN... Vladimir 29 ans.

Il s'agit d'un patient présentant à la suite d'un accident de circulation le 2.8.72 une fracture des 2 fémurs à leur tiers inférieur avec fragment intermédiaire en aile de papillon associée à une vaste plaie infectée de la loge antéro-externe de la jambe gauche. Un traitement orthopédique par traction continue est institué.
Le 14.11.72, mise en place de 2 fixateurs externes d'Hoffmann au niveau du fémur droit où la mobilité du foyer de fracture est très importante, d'un fixateur à gauche ou la mobilité du foyer est limitée.

UN TRAITEMENT A LA CALCITONINE EST INSTITUE PENDANT 1 MOIS A DATER DU 18 NOVEMBRE 1972 A LA DOSE D'UNE UNITE MRC PAR JOUR.

Une radiographie pratiquée le 19.12.72 nous montre un cal en bonne voie de formation au niveau des 2 foyers de fracture.

Le 19.1.73, on pratique l'ablation du fixateur externe gauche tandis qu'on peut pratiquer l'ablation du fixateur à droite le 20.2.73.

EN CONCLUSION : le traitement à la calcitonine semble avoir accéléré la consolidation osseuse.

Observation no 9

DEALM... José 16 ans.

Fracture ouverte de jambe droite le 21.1.73 traitée par fixateur externe.
On doit pratiquer le 8.3.73 une greffe cutanée par Crossleg pour nécrose cutanée.

La radiographie de contrôle du 23.5.73 montre que le péroné est consolidé et qu'il existe au niveau du tibia une amorçe de cal. On pratique l'ablation du fixateur externe qui est remplacé par un plâtre.

LE TRAITEMENT ALA CALCITONINE EST ENTREPRIS EN JUIN 1973 PENDANT 1 MOIS A LA DOSE D'UNE UNITE MRC PAR JOUR;

La radiographie de contrôle du 3 juillet 1973, montre que le trait s'estompe sur la face et le profil. On pratique l'ablation du plâtre et l'appui partiel est autorisé.

1 mois plus tard, se produit une fracture itérative.

EN CONCLUSION : on ne retient pas d'action évidente de la calcitonine.

Observation no 10

DUPR... Guy : 40 ans.

Fracture complexe de l'extrémité supérieure du fémur le 28 mai 1972 comprenant : une fracture basi-cervicale associée à une fracture spiroïde du tiers supérieur de la diaphyse avec fragment intermédiaire.
Le 30.5.72 une osétosynthèse par clou plaque monobloc A0 à 130° est réalisée.
Trois mois plus tard, la marche avec 2 cannes et appui partiel sur la pointe du pied est autorisée.

La radiographie de contrôle du 26.9.72 montre que la fracture du col est consolidée mais qu'il n'existe pas de cal diaphysaire. Un mois plus tard, on note un début de cal sur la face interne de la diaphyse du fémur. On se propose alors de pratiquer une décortication plus greffe que le malade refuse.

Des tomographies pratiquées le 27.11.72 montrent que le cal reste très partiel.
En janvier 1973, c'est-à-dire 7 mois plus tard, le patient marche avec une canne et présente des douleurs d'appui.

ON ENTREPREND UN TRAITEMENT A LA CALCITONINE PENDANT LE MOIS DE MARS A LA DOSE D'UNE UNITE PAR JOUR.

Le 6 avril 1973 à l'arrêt du traitement, le patient ne présente plus de douleur et peut marcher sans canne.

CONCLUSIONS : La calcitonine a entrainé une amélioration clinique nette et a probablement accéléré la consolidation osseuse.

Observation no 11

CHARL... Pierre, 37 ans.

Le 1er mars 1972, fracture du fémur à l'union du tiers supérieur et tiers moyen, avec fragment intermédiaire et ouverture cutanée, type Cauchoix I qui est ostéosynthésée par plaque A0 avec fixation du fragment intermédiaire et greffe interne prélevée sur la crête iliaque.

La fracture consolide en 5 mois.
Le 1er octobre 1972, rupture de plaque sans traumatisme important.

Nouvelle ostéosynthèse par clou A0 le 6.10.73.

Cinq mois 1/2 après cette seconde intervention, le patient marche en appui avec une canne, les tomographies pratiquées montrent la persistance du trait de fracture.
Le 22.5.73, une nouvelle radiographie de contrôle ne montre aucune progression du cal et l'appui est douloureux.

UN TRAITEMENT A LA CALCITONINE EST ENTREPRIS A LA DOSE D'UNE UNITE MRC PAR JOUR PENDANT 1 MOIS.

En fin de traitement, les symptômes cliniques se sont améliorés mais radiologiquement on ne note pas de modification.

CONCLUSIONS : La calcitonine n'a eu d'action que sur les phénomènes douloureux.

Observation no 12

LAFOU... Germaine 66 ans.

Il s'agit d'une obèse que nous voyons pour la première fois le 18.12.71. présentant une pseudarthrose infectée du fémur droit apparue au décours d'une ostéosynthèse par plaque d'une fracture fermée survenue 9 mois plus tôt.

Le 23.12.71, nous pratiquons l'ablation de matériel, l'évacuation d'un abcès et la fixation du foyer de pseudarthrose par un double fixateur externe d'Hoffmann. Le montage est solide et on ferme sur une irrigation-drainage. Les suites sont troublées par une fistualisation persistante.

La pseudarthrose asséchée on pratique le 28.4.72, la mise en place d'un greffon cortical de 12 cm par voie postérieure après décortication. La solidarisation du foyer de pseudarthrose est obtenue par un fixateur antérieur type Judet et un fixateur externe de type Hoffmann. Les suites de cette intervention sont simples.

Quatre mois plus tard, la malade extériorise un abcès au niveau de la face externe de la cuisse qui nécessite un nouveau drainage.
Le 10.10.72 on ne note toujours pas d'image de consolidation.

UN TRAITEMENT A LA CALCITONINE A LA DOSE DE 3 UNITES MRC PAR JOUR EN 3 INJECTIONS PENDANT 1 MOIS EST ENTREPRIS;

Le 28.11.72, la radiographie de contrôle montre que la consolidation est en bonne voie, il existe un pont osseux entre les fragments.
Le 13.2.73,on enlève les barres du fixateur afin de tester la

stabilité du montage. La malade peut décoller facilement le talon du plan du lit. Mais il persiste une petite mobilité latérale nécessitant la remise en place de 2 barres à compression. Ce n'est qu'en novembre 1973 que la consolidation sera obtenue; néanmoins, la malade reste fistuleuse.

CONCLUSIONS : La calcitonine a favorisé la consolidation osseuse.

Observation no 13

TEST...Yvonne 32 ans.

Il s'agit d'une polytraumatisée qui à la suite d'un accident de circulation le 29.7.71 devait présenter un traumatisme crânien, un traumatisme thoracique et une fracture fermée de la diaphyse fémorale droite à son tiers moyen.

Le 3.8.71, un enclouage à foyer fermé est réalisé avec alésage et mise en place d'un clou A0 de 12 mm. Les suites sont simples, la malade marche avec appui sur la pointe du pied au 30e jour. Le 8.11.71 elle peut marcher avec une seule canne.

La radiographie du contrôle pratiquée en mars 1972 montre que la consolidation est obtenue bien qu'imparfaite; la malade conserve d'ailleurs des douleurs au niveau du genou et de la région trochantérienne.

Le 16.2.73 soit 16 mois après la fracture, les tomographies montrent que la consolidation est obtenue et on pratique donc, l'ablation du clou le 20.3.73.
Trois mois plus tard, le 10.6.73 la patiente présente une fracture itérative en tombant de sa hauteur.
Le 12.6.73 un enclouage a foyer ouvert est réalisé. Un prélèvement osseux effectué au niveau du foyer de fracture ne montre pas d'anomalie de la trame osseuse.

UN TRAITEMENT ALA CALCITONINE EST INSTITUÉ PENDANT 1 MOIS A LA DOSE D'UNE UNITÉ PAR JOUR;

Le 5.10.73, la malade marche sans canne la consolidation est

obtenue.

CONCLUSIONS :

On ne peut affirmer si la consolidation a été favorisée par le traitement à la calcitonine.

Observation no 14

BATTIST... Germain 24 ans.

Accident de circulation le 8.2.73 ayant entrainé une fracture fermée transversale du fémur gauche, à l'union du tiers moyen et du tiers inférieur.
Le patient est ostéosynthésé le 16.2.73 : enclouage à foyer fermé avec alésage. Les suites opératoires sont simples l'appui est autorisé au 50e jour.

Au 5e mois on ne note pas de signe de consolidation osseuse et on pose donc le diagnostic de retard de consolidation.

UN TRAITEMENT A LA CALCITONINE EST ENTREPRIS LE 16.7.73 A LA DOSE D'UNE UNITE PAR JOUR ET CE PENDANT 30 JOURS;

Le 30.8.73 on ne note pas d'amélioration radiologique et on pose donc une indication opératoire.

CONCLUSIONS : Echec du traitement à la calcitonine.

Observation no 15

CRAM... Jean-Louis 17 ans.

Il s'agit d'un jeune homme présentant à la suite d'un accident de circulation une fracture ouverte comminutive de la diaphyse fémorale droite le 1.9.70 avec paralysie du sciatique et plaie articulaire du genou droit. On note un vaste décollementcutané du tiers inférieur de la cuisse et de la jambe droite.

Après parage des plaies une traction continue est installée.
Le 10.9.70 on réalise une ostéosynthèse du fémur par plaque A0 à10 trous.
Les suites immédiates sont simples mais 3 mois plus tard, au cours d'une séance de mobilisation pour raideur du genou, il se produit un débricolage du foyer de fracture.

Le 5.1.71, une nouvelle intervention est effectuée avec ostéosynthèse du fémur par plaque A0 plus greffe iliaque.
Les suites sont troublées par l'apparition d'un hématome infecté nécessitant une antibiothérapie massive et une irrigation-drainage. Une fistualisation secondaire se produit et le 1.6.71, on doit pratiquer l'ablation du matériel et l'immobilisation par plâtre cruro-pédieux. La fistule s'assèche rapidement mais 3 mois plus tard, il se produit un nouvel abcès suivi de fistualisation.

L'immobilisation est insuffisante et on met donc en place le 9.9.71 un fixateur externe.
Le 13.10.71, mise en place d'une greffe vissée sur la face postérieure du fémur et qui a étéprélevée sur le tibia opposé.
La contention est maintenue par des fixateurs externes.
Le 25.1.72 on pratique l'ablation des fixateurs, la greffe

a été incorporée. Mise en place d'un appareil de décharge.

En avril 1972, fracture spontannée au niveau de la greffe
Mise en place d'un nouveau plâtre pelvi-pédieux.
Un mois plus tard, devant l'absence de consolidation on pratique une décortication et la solidarisation par fixateur externe.
Trois mois plus tard, c'est-à-dire le 13.8.72, la radiographie de contrôle montre qu'il n'existe toujours pas de consolidation.

ON INSTITUE UN TRAITEMENT A LA CALCITONINE SELON LE PROTOCOLE SUIVANT : dans un premier temps, c'est-à-dire du 13.8.72 au 18.8.72 injection d'une unité par jour puisdu 18 au 21.8.72 on passe à 160 unités de calcitonine par jour.
Le traitement est mal toléré et entraine dans les 10 minutes qui suivent l'injection, la présence de frissons, de nausées de douleurs de l'hypochondre droit qui se prolongent pendant 2 à 4 heures. On est donc amené à réduire les doses que l'on va réaugmenter progressivement.
Le 22.8.72, on commence à 4 unités,le 23 on passe à 8 unités puis le 24 à 16 unités et le 24 à 24 unités pour arriver le 27.8.72 à 48 unités par jour. A ce moment réapparaissent les troubles déjà évoqués.
On poursuit pendant 1 mois le traitement c'est-à-dire du 28.8.72 au 22.9.72 à la dose de 32 unités par jour.

A la fin des 3 dernières injections réapparaissent les manifestations allergiques déjà mentionnées.

ON REPREND LE TRAITEMENT A LA CALCITONINE le 5.12.72. A LA DOSE D'UNE UNITE PAR JOUR PENDANT 1 MOIS.

Ce traitement n'entraine aucune amélioration et la consolidation sera finalement obtenue après enclouage intra-médullaire

associé à une décortication et à un apport d'os prélevés sur la crête iliaque.

CONCLUSIONS :

Le traitement à la calcitonine semble n'avoir eu aucun effet et les fortes doses ont été mal supportées.

II - INTERPRETATION DES RESULTATS

Les résultats de cette étude thérapeutique peuvent globalement s'estimer ainsi.

- Echec total du traitement: 5 cas : observation no 2-4-5-14-15
- Action nette sur les douleurs 2 cas : observation 10 et 11
- Action favorable probable sur la consolidation osseuse 6 cas : observation 1-3-6-7-8-10
- Action nette sur l'ostéogenèse 1 cas : Observation no 12
- Pas de conclusion possible 2 cas : observation 13 et 19

En reprenant les cas où le traitement à la calcitonine fut un échec 3 observations nous paraissent interessantes à analyser.

L'observation no 2 concerne une fracture sur pseudarthrose congénitale de la jambe traitée auparavant et qui paraissait consolidée bien qu'on ne soit pas encore à l'âge de la puberté. On connait la difficulté que ces pseudarthroses ont pour consolider et dans le cas présent 4 mois de traitement à la calcitonine réparti en 2 fois 2 mois n'ont pas amélioré l'ostéogenèse mais semble avoir diminué la déminéralisation due à une immobilisation prolongée. La consolidation devait être obtenue en définitive au prix d'une greffe en manchon.

Dans le cas no 4 qui concernait une pseudarthrose sur ostéotomie de Mac Murray dont on connait pourtant la tendance naturelle à la consolidation 2 mois de traitement n'ont pas apporté d'amélioration et le malade dû être réopéré.

Enfin dans l'observation no 15, qui concernait une pseudarthrose rebelle du fémur, l'essai d'un traitement à la calcitonine pen dant 1mois 1/2 à des doses de 32 unités par jour puis pendant 1 mois à la dose d'une Unité MRC n'a pas apporté d'amélioration.

Nous avons distingué 2 groupes concernant les résultats de l'action de la calcitonine sur l'ostéogenèse :
le premier où l'action de la calcitonine est seulement probable;
le second où elle semble certaine.
La disparité de ces 2 groupes est en elle-même significative.

En effet, dans les observations no 1 - 6 et 8 qui font partie du groupe où l'action de la calcitonine sur l'ostéogenèse a été jugé comme seulement probable, on note qu'un geste chirurgical a été effectué avantd'entreprendre le traitement à la calcitonine. Il nous est donc difficile de faire la part de ce qui revient à l'une ou l'autre de ces 2 démarches thérapeutiques.

De même dans l'observation no 3, on constate que si la calcitonine a eu une action celle-ci n'a porté que sur la jambe droite alors que la consolidation de la jambe gauche a nécessité une nouvelle intervention.

Enfin, dans l'observation no 7 le traitement à la calcitonine a été institué alors qu'un début de consolidation existait déjà.
C'est à dire que le doute quant à une action isolée de la calcitonine est permis.

Seule l'observation du 2e groupe nous parait significative puisque la consolidation osseuse n'est apparue qu'avec le début du traitement à la calcitonine.

NOS CONCLUSIONS ne peuvent donc être que très prudentes puisqu'à part un cas où l'action sur l'ostéogenèse parait avoir été nette, 2 cas où elle parait avoir agi sur les douleurs nous notons : 5 échecs, 6 cas où son action fut seulement probable et 2 observations dont on ne peut tirer de conclusion.

DISCUSSIONS :

Deux remarques peuvent être faites quant à cette étude.

- Premièrement, notre "matériel d'expérience" n'est pas homogène puisqu'il regroupe des situations différentes.

- Deuxièmement la posologie adoptée fut assez univoque; une unité MRC dans 13 cas sur 15 et poursuivie dans la majorité des cas 1 mois seulement.

CES DIFFERENTES OBSERVATIONS FONT QU'ON NE SAURAIT TIRER DE CONCLUSION DEFINITIVE QUANT A L'ACTION DE LA CALCITONINE SUR L'OSTEOGENESE.

Il est certain toutefois que ce traitement ne saurait trouver sa justification que dans les mauvais cas : pseudarthrose, ou retard de consolidation et ce dans l'optique d'accélérer la consolidation osseuse ou d'éviter une intervention chirurgicale.

CONCLUSIONS

La connaissance des modifications de la composition cellulaire du tissu osseux sous calcitonine a justifié son utilisation thérapeutique tant dans l'ostéoporose que dans la maladie de Paget. Son utilisation sur la consolidation osseuse a suscité jusque là peu de travaux.

Nous avons dans ce travail essayé de préciser l'action de cette hormone sur l'ostéogenèse et plus particulièrement sur la consolidation des fractures.

Pour ce faire, nous avons réalisé une étude expérimentale sur 21 lapins chez qui des résections osseuses plus ou moins étendues étaient effectuées. Un lapin sur 2 était soumis à un traitement à la calcitonine porçine à la dose d'un quart d'unité MRC par jour; l'étude du cal osseux devait être effectuée radiologiquement, macroscopiquement et histologiquement. Cette expérimentation ne devait pas nous montrer de différence significative dans l'évolution de la consolidation des fractures d'animaux traités ou non traités.

Parallèlement, nous avons entrepris une étude thérapeutique chez 15 patients atteints soit de pseudarthrose soit de fracture itérative soit de retard de consolidation par la calcitonine porçine à la dose d'une unité MRC par jour. L'évolution du cal osseux de ces malades a été

suivi cliniquement et radiologiquement.

Les résultats de cette expérimentation ne sont pas significatifs puisque la calcitonine semble n'avoir eu d'effet que sur un malade.

Nous ne pouvons donc à la suite de ce travail justifier l'utilisation thérapeutique de la calcitonine sur la consolidation osseuse.

Outre les discussions que l'utilisation de faible dose de calcitonine peut soulever, on peut légitimement se demander si cette hormone n'est pas àréserver aux cas où existeraient des modifications importantes du métabolisme osseux soit dans le sens de la résorption soit dans le sens de l'ostéoformation. Cette hypothèse pourrait expliquer l'échec de notre travail.

D'autres modèles expérimentaux restent à déterminer avant de pouvoir répondre à la question :
La calcitonine modifie-t-elle l'évolution de la consolidation osseuse.

Le Président de la Thèse
Professeur : H. VIARD

Vu et permis
d'imprimer

DIJON, le 7 juin 1974

Le Doyen,
Pr. J.B BOUHEY.

BIBLIOGRAPHIE

ALIAPOULOS. MA - GOLDHAVER H. - MUNSON PL.
Thyrocalcitonin Inhibition of bone résorption induced by parathyroïd hormone in tissue culture.
Science 1966. 151.330.

BLOCH MICHEL H. CAYLA J. - MILHAUD C...
Etude coopérative sur le traitement au long cours de l'ostéoporose par la Thyrocalcitonine à faible dose
Revue du rhumatisme 1974 - 41 - no 2 - 93 - 102

CAMUS J.P - TRICOIRE J.
La maladie de Paget - Poussées évolutives traitées par la calcitonine.
Nouv. Press. Med. 1973 - 2 - no 38 - 2517 - 2519

COUTELIER
Recherches sur la guérison des fractures :
ARSCIA Bruxelle (1969).

DURIEZ J. - FLAUTRE B.
Ostéogenèse, activité ostéocytaire et calcitonine
Acta Orthopédica Belgica 1973 - 39- 471 - 478

DURIEZJ. FLAUTRE B.
Effet de la calcitonine sur l'ostéogenèse
Nouv. Press. Med. 1973 - 2 - no6 - 3103 - 3106

DURIEZ J.
Ostéogenèse - Activité ostéocytaire et calcitonine
Réunion Soc. Belg. Chir. Orthop. Louvain juin 1972.

DURIEZ J.
Les processus fondamentaux de l'ostéogenèse de réparation.
Revu. Chir. Orthop. 1972 - 58- 11 - 30.

ESPOSITO A. et LANZETTA A.
La calcitonine : Effet sur le cartilage et sur la greffe osseuse.
Nouv. Press. Med : 1972 - 1 - 1847 - 1850

FOSTER G.V
Effect of Thyrocalcitonin on Bone
LANCET 1966. 1428 - 4431

HIOCO D. - BORDIER Ph. - MIRAVET L. - DENIS H.
Effets métabloiques de l'administration prolongée de la calcitonine chez l'homme.
Ann. Endoc 1970 - 30 - 707 - 714

HIOCO D. - BORDIER Ph-
Ann. Endocr. T 31 no 4 707 - 714

LANCET
CALCITONINE and Métodolic Desease
The LANCET dune 1971 - 5

LESTRADET
L'os et le cycle du calcium
Rev. cité orthop. 1970 - 56 - 4

MARTIN T.J - ROBINSON C.J
The mode of action of thyrocalcitonin
The Lancet 1966 1 - 900 - 902

MATHEWS J1. - MARTIN J.n
Immédiates change in the ultra - structure of Bone Cells Following thyrocalcitonin Administration
Fourth parathyroïde conférence - Chapel - Hill 1971

MATRA J.t - DENYS J. TUN-CHOT S. - BORDIER Ph. - HIOCO D.
Effet of calcitonin on Vitamin A - Induccol changes in Bone on the rat - LANCET 1971 - 129 - 137

MAURER P. -ZUCKMAN J. - LEVALE J. -
Rôle de vascularisation peri-fracturaireet centro-médullaire dans l'ostéogenèse réparatrice.
Rev. chirur. orthop. 1965 - 51 - 229 - 242

MILHAUD G. PERRAUD AM.
Etude du mécanisme de l'action hypocalcémiante de la Thyrocalcitonine. CR Acad. Sciences Paris 1965 - 261 -813

MOYEN B. - GONON G. - CARRE JP.
Moyen d'étude de l'ostéogenèse de réparation après fracture.
C ML 1973 vol 43. no 21 2189 - 2203
no 24 2481 - 2492
no31 3119 - 3130

MULLER J.
A propos de la guérison per primam des fractures
Rev. chirurg. Hop. 1964-50-697-704

OLLIER L.
Traité expérimental et clinique de la régénération des os.
Paris Masson 1867

PARSON J.A
Effet paradoxal de la parathormone
New Press Med. 1972. 34 2243-2246

PERREN S.M
Biomécanique de la Compression inter-fragmentaire
Communication Congr. Suisse Soc Orthop. Mai 1971

RYCKEWART
A propos du traitement de la calcitonine
Nouv Press Med. 1973 - 2 - 27 - 1862

SWAMINATHAN R. - BATES RFL
Fresch évidence for a physiological role of calcitonin in Calcium homéostasis
J. endocr. 1972 - 54 - 524 - 526

THIBAULT Ph.
Actualités de la calcitonine
Press Med Dec 71-79 no 53 - 2451 - 52

TRUETA J.
La vascularisation de l'os et l'ostéogenèse
Revue chirurg. orthop. 1958 44 - 3 - 23

WASE W.
NATURE 1967 - 214 - 388 - 389

WODHOUSE N.d.y - Ph. BORDIER - M. FISCHER...
Human CAlcitonin in the Treatment of Paget's Bone Disease
The Lancet - Junes - 1971 1139 - 1143

ZIEGLER R. and DELLING G.
Effect of Calcitonin on the Regeneration of a circumbscribed bone defect - Acta endocrinologica 1972 - 69 - 497 - 506.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

I DONNEES ACTUELLES CONCERNANT LA CONSOLIDATION OSSEUSE

I HISTORIQUE

II RAPPEL HISTOLOGIQUE

A - Etude des cellules osseuses

B - Etude de la réparation d'une fracture du cubitus chez le lapin.

C - Etude de la consolidation endostale

D - Les moyens d'étude de la consolidation osseuse.

II DONNEES ACTUELLES CONCERNANT LA THYROCALCITONINE

I RAPPEL HISTORIQUE

II RAPPEL BIOLOGIQUE

A - Action sur le rein

B - Action sur le tube digestif

C - Action sur l'os

1) Action sur la résorption osseuse

a) action de la calcitonine sur l'ostéoporose

b) action de la calcitonine sur la maladie de Paget

2) Action sur l'ostéogenèse

3) Mode d'action de la thyrocalcitonine

III ETUDE EXPERIMENTALE

I PROTOCOLE EXPERIMENTAL

II ETUDE DES OBSERVATIONS

III INTERPRETATION DES RESULTATS

A - Etude comparative des observations

B - Etude comparative des résultats radiologiques et histologiques

C - Etude qualitative des cals osseux

IV CASUISTIQUE

IV ETUDE THERAPEUTIQUE

I PROTOCOLE EXPERIMENTAL ET ETUDE DES OBSERVATIONS

II INTERPRETATION DES RESULTATS

III DISCUSSION

CONCLUSIONS